

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai**

# **Dopaminerge Mechanismen neurophysiologischer Parameter**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Gregor Tobias Dunkel  
aus  
Königstein im Taunus  
2017**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Kai Bötzel  
Prof. Dr. med. Axel Rominger

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Ulrich Ettinger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	4
<b>1.1. Dopaminerges System</b> .....	5
1.1.1. Darstellung der Dopamintransporter .....	9
<b>1.2. Neurophysiologische Parameter</b> .....	10
1.2.1. Manumotorik .....	10
1.2.2. Ereigniskorreliertes Potential P300 .....	14
1.2.3. Reaktionszeit .....	19
2. Hypothesen und Fragestellung .....	21
3. Methoden .....	27
<b>3.1. Probandenkollektiv</b> .....	27
<b>3.2. Studienablauf</b> .....	29
<b>3.3. [123I] FP-CIT SPECT</b> .....	31
<b>3.4. Manumotorik</b> .....	33
<b>3.5. Ereigniskorreliertes Potential P300</b> .....	37
3.5.1. Reaktionszeit .....	39
<b>3.6. Statistik</b> .....	40
4. Ergebnisse .....	42
<b>4.1. Deskriptive Statistik</b> .....	42
<b>4.2. Korrelationen und multiple Regressionen</b> .....	44
4.2.1. Zusammenhang [123I] FP-CIT SPECT mit neurophysiologischen Parametern .....	44
4.2.2. Korrelation der neurophysiologischen Parameter untereinander .....	59
5. Diskussion .....	86
<b>5.1. Diskussion der Methoden</b> .....	86
<b>5.2. Diskussion der Ergebnisse und Bestätigung unserer Hypothesen</b> .....	90
<b>5.3. Limitationen</b> .....	99
<b>5.4. Ausblicke auf zukünftige Untersuchungen</b> .....	100
6. Zusammenfassung .....	101
<b>6.1. Einleitung</b> .....	101
<b>6.2. Hypothesen und Fragestellung</b> .....	101
<b>6.3. Methoden</b> .....	102
<b>6.4. Ergebnisse</b> .....	102
<b>6.5. Diskussion</b> .....	103
7. Literaturverzeichnis .....	106
8. Abbildungsverzeichnis .....	113
9. Abkürzungsverzeichnis .....	114
10. Anhang .....	115
11. Danksagung .....	117
12. Eidesstattliche Versicherung .....	118

## 1. Einleitung

Dopamin ist an vielen physiologischen Steuerungsprozessen im menschlichen Körper beteiligt, wie kognitiven Prozessen, der Regulierung der Willkürbewegung, Belohnungsprozessen und aversiven Stimuli (Bodea and Blaess, 2015).

Einige davon sollen in dieser Arbeit näher untersucht werden. Vor allem soll auf den Aspekt der Motorik, speziell der Feinmotorik und auf die Verarbeitung neuer Reize eingegangen werden. Dabei soll der striatale Dopamintransporterstatus als dopaminerges Marker mit einzelnen neurophysiologischen Untersuchungen – der automatisierten Handbewegung und dem ereigniskorrelierten Potential P300 und der Reaktionszeit - in Zusammenhang gebracht werden, um den dopaminergen Ursprung zu beleuchten. Des Weiteren soll eine mögliche Verbindung zwischen Manumotorik, ereigniskorrelierten Potentialen und Reaktionszeit untersucht werden, da wir von einer gemeinsamen dopaminergen Modulation und von einer Involvierung der Basalganglien ausgehen.

In nachfolgender Einleitung wird zunächst auf die physiologische Rolle und die Anatomie des dopaminergen Systems, nachfolgend auf die Möglichkeit der Untersuchung in vivo eingegangen. Anschließend werden die neurophysiologischen Untersuchungen vorgestellt.

Dabei wird Bezug auf bestehende Forschungsergebnisse genommen und anhand einiger pathologischer Befunde gezeigt, inwieweit die Untersuchungen durch dopaminerge Mechanismen beeinflusst werden und welchen Stellenwert Dopamin für die pathologischen bzw. physiologischen Abläufe hat. Unsere Untersuchungen wurden an einem Kollektiv gesunder Probanden vorgenommen, jedoch eignen sich die zitierten Untersuchungen und pathologischen Befunde dazu, Vergleiche für die physiologischen Abläufe zu erhalten.

### 1.1.Dopaminerges System

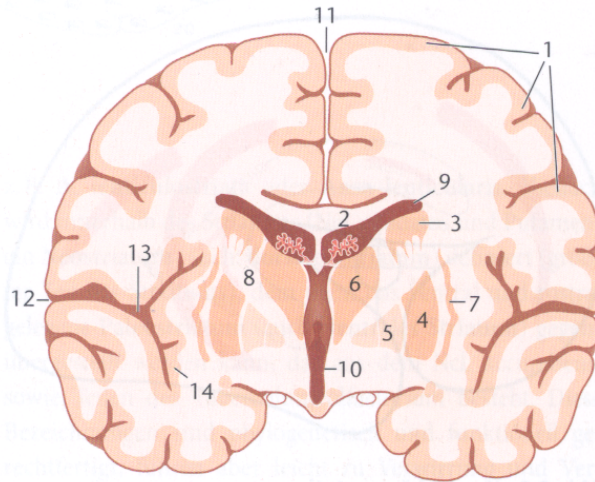
Dopamin, ein biogenes Amin, gehört zusammen mit Adrenalin und Noradrenalin zu der Gruppe der Katecholamine und ist ein wichtiger Neurotransmitter im menschlichen Gehirn (Löffler, 2008).

Neben der Regulierung der extrapyramidalen Motorik und der Hemmung der Freisetzung von Prolaktin in der Hypophyse spielt er eine wesentliche Rolle bei der Steuerung von Wahrnehmungs- und Denkprozessen im Bereich des mesolimbischen Systems und des präfrontalen Kortex (Hick and Hick, 2006).

Das dopaminerge System, welches eine wichtige Rolle im zentralen Nervensystem spielt, ist ein ubiquitäres System mit Ursprung in der Substantia nigra und dem Ventralen Tegmentum, welches das gesamte Gehirn innerviert. Aus der Substantia nigra entspringen Efferenzen ins Striatum (nigrostriatale Bahnen), die über den Neurotransmitter Dopamin vorwiegend hemmend wirken. Weiterhin ist die Substantia nigra über dopaminerge Fasern an Projektionen ins limbische System beteiligt und hat so auch Einfluss auf psychische Vorgänge (Trepel, 2008).

Betrachtet man das dopaminerge System anatomisch, lassen sich folgende Strukturen unterscheiden: die Basalganglien liegen im Marklager des Telencephalons, kaudal des Corpus Callosum um die Ventrikel gruppiert. Zu ihnen gehört das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, sowie der Globus Pallidus. Funktionell werden ihnen noch der Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra zugeordnet (Trepel, 2008).

## 1. Einleitung



**Abb. 1:** Frontalschnitt durch das Telencephalon: Corpus Callosum (2); Seitenventrikel (9) und dritter Ventrikel (10); Basalganglien mit Nucleus caudatus (3), Putamen (4) und Globus Pallidus (5); Thalamus (6)  
(aus Trepel M. Neuroanatomie Struktur und Funktion. München Jena: Urban und Fischer Verlag, 2008.: 219.)

Das Striatum erhält Afferenzen aus dem motorischen, sensorischen und dem präfrontalen Assoziationskortex, aus der Substantia nigra und dem Thalamus (Trepel, 2008).

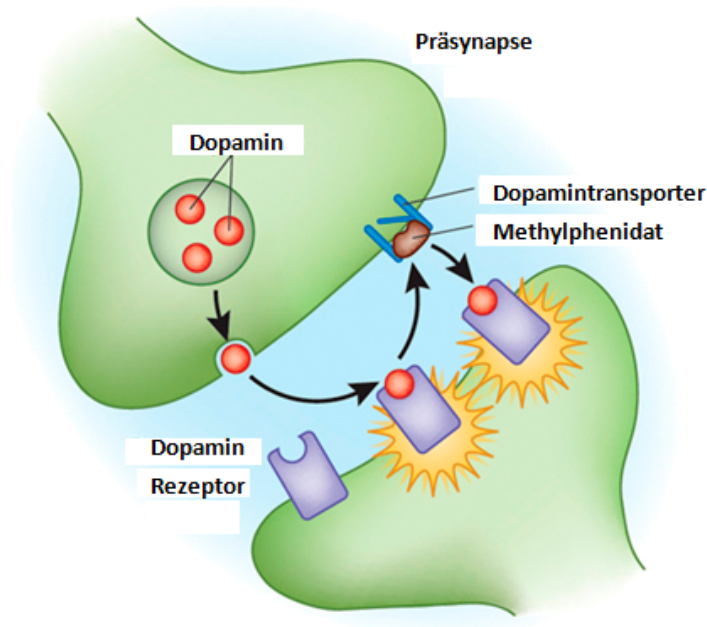
Das dorsale Striatum ist eine zentrale Schaltstelle für motorische Impulse. Seine Hauptaufgabe liegt in der Integration dieser Impulse. Über Projektionen zum Globus Pallidus kann das Striatum Bewegungsimpulse ganz oder teilweise unterdrücken. Der Thalamus und die Substantia nigra modulieren diese Inhibitionsfunktion auf die Motorik entweder fördernd oder hemmend (Trepel, 2008).

Im Zusammenspiel mit den übrigen Anteilen der Basalganglien ist so eine feine Abstimmung aller Bewegungsmuster, die im Assoziationskortex entworfen wurden, möglich. Eine wichtige Aufgabe der Basalganglien ist die Steuerung des Ausmaßes, der Richtung, der Kraft und der Geschwindigkeit einer Bewegung. So modulieren sie motorische Impulse, die vor allem vom Kortex und auch vom limbischen System ausgearbeitet und initiiert wurden (Trepel, 2008).

In Wechselwirkung mit der Großhirnrinde ist das Striatum entscheidend in motorische und andere Lernvorgänge involviert. Auch kognitive Integrationsvorgänge finden dort statt (Trepel, 2008).

## 1. Einleitung

Nach Transmitterfreisetzung aus dem präsynaptischen Fortsatz des Axons in den synaptischen Spalt und Bindung an den postsynaptischen Rezeptor wird Dopamin inaktiviert. Diese Inaktivierung wird durch enzymatischen Abbau oder Abtransport und Wiederaufnahmen in die präsynaptische Nervenendigung erreicht. Die Wiederaufnahme erfolgt über spezielle Transportsysteme, die sogenannten Dopamintransporter (DAT) (Hick and Hick, 2006). Der DAT ist ein in der Membran der Präsynapse des Neurons lokalisierter Proteinkomplex (Shimada et al., 1991). Er beendet die dopaminerge Neurotransmission in der Synapse durch die Wiederaufnahme des freien Neurotransmitters in das Neuron (Amara and Kuhar, 1993). Somit ist er ein wichtiger Regulator für den Dopamingehalt im synaptischen Spalt (Iversen, 1971, Giros and Caron, 1993).



**Abb. 2:** Dopaminerge Synapse: Dopaminerge Neuronen geben Dopamin in den synaptischen Spalt ab, wo es an spezifische postsynaptische Dopaminrezeptoren andockt. Anschließend wird das Dopamin durch den Dopamintransporter (DAT) in das präsynaptische Neuron wiederaufgenommen. Stimulantien wie Methylphenidat blockieren den DAT und machen so mehr Dopamin im synaptischen Spalt verfügbar.  
(modifiziert nach Bush, G. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks.  
Neuropsychopharmacology 2010; 35: 278–300.)

## 1. Einleitung

Hohe Dichten von DAT finden sich in dopaminergen Systemen, wie dem mesolimbischen, mesocorticalen und den nigrostriatalen Pfaden. Es wird angenommen, dass der DAT durch die schnelle Entfernung des Dopamins aus den extrazellulären Kompartimenten und die dadurch bedingte Beendigung des neuronalen Signals die Präzision der mesostriatalen/mesolimbischen Pfade erhöht. So kann das Dopamin schnell corticostriatale, bzw. thalamostriatale Inputs und Outputs aus den Basalganglien regulieren. Das dopaminerge System moduliert so wahrscheinlich die motorische Kontrolle und kann das Verhalten schneller an neue Stimuli anpassen (Ciliax et al., 1999).

In vielen nuklearmedizinischen Untersuchungen zeigten sich bei mehreren Krankheiten Veränderungen in der striatalen DAT-Verfügbarkeit: bei der Parkinson Krankheit und der progressiven supranukleären Blickparese waren die DAT im Striatum reduziert (Niznik et al., 1991) (Chinaglia et al., 1992), dagegen fand sich bei Patienten mit Tourette Syndrom eine signifikant höhere DAT-Dichte im Striatum (Singer et al., 1991, Malison et al., 1995). Ebenfalls bei dem Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) scheint der DAT eine wichtige Rolle zu spielen (Cook et al., 1995).

Der DAT ist auch ein wichtiger Angriffspunkt für verschiedene Medikamente (Kuhar, 1998). Psychostimulanzien wie Kokain und Amphetamin sind bekannt dafür, dass sie eine hohe Affinität zum DAT haben. Während Kokain den DAT durch direkte Bindung blockiert und so den Rücktransport von Dopamin in die Zelle reduziert (Kilty et al., 1991), hat Amphetamin einen zusätzlichen Effekt. In Anwesenheit von Amphetamin kehrt der DAT seine Funktion um und erzeugt statt einem Dopamin Einstrom in die Zelle einen Dopamin Ausfluss in den synaptischen Spalt (Johnson et al., 2005, Kahlig et al., 2005).

Methylphenidat, ein Medikament um ADHS zu therapieren, ist ebenso ein potenter Inhibitor des DAT (Schweri et al., 1985) (s. Abb. 2). Daher wird der DAT als wichtige Medikamentenbindungsstelle gesehen (Kuhar et al., 1998) .



## 1. Einleitung

### 1.1.1. Darstellung der Dopamintransporter

Mittels Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) können die DAT in vivo dargestellt werden. Zur Darstellung der DAT muss dem Probanden ein Radiopharmakon intravenös verabreicht werden. Das Radiopharmakon ist z.B. mit radioaktivem  $^{123}\text{I}$  markiert, welches Gamma-Strahlung emittiert, die dann mit einer Gammakamera aufgenommen wird und szintigraphische Schnittbilder liefert.

Ein häufig verwendetes Radiopharmakon zur Darstellung des DAT, vor allem in der Parkinson Diagnostik, ist das Kokain Analogon  $(^{123}\text{I})$ -2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)-tropan (kurz:  $[^{123}\text{I}]$  beta-CIT) (Goebel et al., 2011).

Ein neuerer Ligand mit schnellerer Kinetik ist  $(^{123}\text{I})$ -N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-nortropan (kurz:  $[^{123}\text{I}]$  FP-CIT), ebenfalls ein Kokain Analogon, das u.a. zur Parkinsondiagnostik eingesetzt wird (Jaukovic et al., 2012) (Booij et al., 1997).

Bei der SPECT Untersuchung rotieren die Köpfe der Gammakamera auf einem Kreisbogen um den Probanden und messen die räumliche Aktivitätsverteilung der Strahlung des Radioliganden. Aus diesen akquirierten Daten kann dann ein dreidimensionales Schnittbild erzeugt werden. Zur Messung der Anreicherung in den einzelnen Regionen des Gehirns werden sogenannte „Regions of Interest“ (ROI) definiert, die bei jedem Patienten individuell angepasst werden und linkes wie rechtes Striatum mit jeweils Nucleus caudatus sowie Putamen auf beiden Seiten beinhalten.

**Abb. 3:** DaTscan Spect Bild: Normale Radioliganden Aufnahme eines gesunden Probanden  
(aus: <http://movementdisorderscenter.org/files/2013/04/DaTscan-SPECT-Images-e1366920231945.jpg>)  
(24. Juli 2016)

## **1.2. Neurophysiologische Parameter**

### **1.2.1. Manumotorik**

Neurologische Soft Signs (NSS) sind diskrete motorische und sensorische Störungen, die nicht mit einer speziellen Gehirnschädigung oder Dysfunktion in Verbindung gebracht werden können (Tigges et al., 2000). Es besteht eine Beziehung zwischen NSS und Bewegungsstörungen, sowie zu Negativsymptomen bei einer Schizophrenie (Manschreck et al., 1990). Ein NSS ist z.B. die Störung der automatisierten Handbewegung.

Automatisierte Handbewegungen (Manumotorik) können mittels eines digitalisierenden Schreibtablets untersucht werden. Dabei sitzen die Probanden vor einem Digitalisierungstablett (Digitizer) und schreiben mit einem Spezialstift auf einem Blatt Papier, das auf dem Digitizer liegt. Die Position des Schreibstiftes wird permanent aufgezeichnet. Die zweidimensionalen Handbewegungen beim Schreiben und Zeichnen werden dabei objektiv, reliabel und sensitiv erfasst. Mit dem Digitizer können die kinematischen Parameter wie Geschwindigkeit und Beschleunigung aus den Positionsdaten berechnet werden. Die Bewegungssignale werden über eine Schnittstelle einem Computer übermittelt und dort abgespeichert. Die weitere Signalverarbeitung erfolgt offline mittels CS-Software („Computergestützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben“) des MedCom Verlag München (Mai and Marquardt, 1992) (Mergel, 2003).

Die Versuche, die die Probanden ausführen, bestehen aus dem Zeichnen von Kreisen mit der dominanten und der nicht dominanten Hand, sowie dem Schreiben von einem Satz und unterschiedlich großen Buchstaben.

Die gewonnenen Daten werden anschließend von der CS-Software nach Frequenz, Automatisierung, Größe, Variabilität und Geschwindigkeit analysiert.

## 1. Einleitung



**Abb. 4:** Versuchsaufbau zur Analyse der Manumotorik: Der Proband sitzt an einem Digitizer und führt mittels Spezialstift die Versuche aus, die dann anschließend von einem Computer hinsichtlich verschiedener Parameter analysiert werden.

(aus Mergl R. Störungen der motorischen Handfunktion bei Patienten mit Zwangsstörung. München: Ludwig-Maximilians-Universität, 2003:291.)

Auch bei Krankheiten wie Morbus Parkinson, Chorea Huntington oder Morbus Wilson können NSS in Form einer gestörten Manumotorik auftreten (Gangadhar et al., 2008) (Phillips et al., 1995) (Hermann et al., 2002). In den folgenden Absätzen werden einige Studien vorgestellt, bei denen die Störung der Basalganglienfunktionen Auswirkungen auf die Manumotorik haben.

In einer Studie von Dounskaia et al. 2009 (Dounskaia et al., 2009) zeigte sich bei Parkinson Patienten beim Zeichnen eine Verformung von Kreisen in nach rechts geneigte Ovale. Auch beim Zeichnen von sich zwei überkreuzenden Linien ergaben sich bei den Parkinson Patienten Abweichungen in Form von Schleifen. Dies wurde mit steigender Geschwindigkeit deutlicher. Die Ergebnisse zeigten, dass die Defizite in der Handschrift der Parkinson Patienten durch eine starke Tendenz bedingt waren, bestimmte Bewegungsabläufe zwischen Handgelenk und Fingern zu erzeugen. Dies kann dazu beitragen, dass die Fertigkeit verschiedene Formen der Buchstaben zu produzieren, beeinträchtigt ist (Dounskaia et al., 2009).

Wie auch Morbus Parkinson verursacht Chorea Huntington eine progressive Veränderung der automatisierten Handbewegung. Von Phillips et al. 1995 (Phillips et al., 1995) durchgeführte kinematische Analysen der Handschrift zeigten einen Anstieg der Bewegungsdauer während der Beschleunigungsphase bei fortlaufenden Bewegungen. Zehn Huntington Patienten und passende Kontrollen sollten zusammenhängende, kursive Buchstaben „l“ zeichnen, die dann

## 1. Einleitung

nach Länge, Dauer und Maximalgeschwindigkeit untersucht wurden. Dabei machten die Patienten der Huntington Gruppe längere Striche und brauchten dafür mehr Zeit. Auch die Form der Buchstaben ergab eine stetige Veränderung, vor allem bei aufsteigenden Bewegungen. Es konnte gezeigt werden, dass Chorea Huntington zu einer progressiven Veränderung in der Ausführung von fortlaufenden Bewegungen führt (Phillips et al., 1995).

Eine weitere Krankheit bei der die Basalganglien involviert sind, ist der Morbus Wilson. Auch die Handschrift kann bei Patienten mit Morbus Wilson gestört sein. Bei einer Gruppe von erwachsenen Patienten, die eine Langzeittherapie erhielten, wurden die Handbewegungen beim Schreiben von Hermann et al. 2002 (Hermann et al., 2002) untersucht: Sie mussten schnelle Kreise zeichnen und Sätze schreiben, die dann analysiert wurden. Verglichen mit einer Kontrollgruppe zeigten die Patienten mit Morbus Wilson pathologische Abweichungen in Dauer, Frequenz und Automatisierung der Handbewegungen.

Zusätzlich erhielten die Teilnehmer dieser Studie noch ein [123I]beta-CIT SPECT, um die DAT-Dichte im Striatum sichtbar zu machen. Bei den Patienten zeigte sich eine Minderung des Bindungsquotienten im [123I]beta-CIT SPECT, der auf verminderte dopaminerge Aktivität im Putamen hindeutete. Eine gestörte pallido-thalamo-corticale Projektion wurde angenommen. Dieser dopaminerge Verlust ging mit den Beeinträchtigungen in der Handschrift einher. Die Korrelationen ergaben auch, dass das Putamen in der Kontrolle von Schreibbewegungen funktionell mehr beteiligt ist als der Nucleus caudatus. Diese Untersuchung wies auf eine präsynaptische Beteiligung und eine Mitwirkung nigrostriataler Systeme bei automatisierten Handbewegungen hin (Hermann et al., 2002).

Andere Autoren hatten davor bereits eine Korrelation zwischen striataler Dopaminrezeptor Stimulierung bzw. Blockade und Veränderungen der Handschrift diskutiert (Eichhorn et al., 1996) (Kunstler et al., 2000).

So hatten Eichhorn et al. 1996 (Eichhorn et al., 1996) bei unmedizierten und mit L-DOPA medizierten Parkinsonpatienten eine Computeranalyse der Handschrift durchgeführt, um den Effekt von Apomorphin auf die Feinmotorik zu testen. Die Patienten sollten auf einem Digitizer flüssig konzentrische Kreise zeichnen. Nach der Apomorphin Injektion zeigten die unmedizierten

## 1. Einleitung

Patienten eine signifikante Verbesserung in Geschwindigkeit und Automatisierung, ebenso die mit L-DOPA medizierten Patienten. Lediglich die L-DOPA Non-Responder zeigten keine signifikante Verbesserung der getesteten Parameter. Die Computeranalyse stellte sich dabei als eine schnelle Methode heraus, die dopaminergen Effekte auf die Kinematik der Handbewegung bei Parkinson Patienten zu messen (Eichhorn et al., 1996).

In einer Studie von Kunstler et al. 2000 (Kunstler et al., 2000) wurde der Einfluss einer neuroleptischen Therapie auf die Handschrift untersucht. Bei schizophrenen Patienten, die mit Haloperidol, Risperidon und Clozapin behandelt waren, wurde die Handschrift mittels Computeranalyse untersucht. Mittels IBZM-SPECT wurde die D2-Dopamin-Rezeptor Besetzung gemessen. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Reduktion in der Handschrift und der Dopamin Rezeptor Blockade gefunden. Die Regression war sowohl bei den mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten sichtbar (Kunstler et al., 2000).

### 1.2.2. Ereigniskorreliertes Potential P300

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) zeigen hirnelektrische Prozesse auf, die mit bestimmten Ereignissen in einem zeitlichen Zusammenhang stehen, also vor oder nach einem Ereignis auftreten. Die Ereignisse können sensorische Stimuli sein (akustisch), enterozeptive Stimuli (muskulär) oder mentale Prozesse. Zentralnervöse Prozesse, die sich im Zeitbereich von Millisekunden abspielen, also einem Zeitbereich in dem Bewusstseinsvorgänge und kognitive Prozesse stattfinden, können so durch die EKP dargestellt werden.

Die EKP können dem Ereignis vorausgehen (Bereitschaftspotentiale) oder wie die Hirnstammpotentiale dem Ereignis nachfolgen (Hegerl, 1998).

Besonders gut erforscht ist die P300, ein positives Potential, welches ca. 300 ms nach einem unerwarteten, aufgabenrelevanten Stimulus in einer Stimulusreihe auftritt und der Erkennungsreaktion des seltenen Reizes entspricht. Üblicherweise wird die P300 im Rahmen eines sog. „Oddball-Paradigmas“ untersucht. Bei diesem Versuchsaufbau werden dem Probanden mittels Kopfhörer binaural Töne in einer gut wahrnehmbaren Lautstärke (meist 65dB SPL) vorgespielt. Die Töne werden in häufige, mit einer Frequenz von 500 Hertz, und in seltene (ereignisrelevante) Töne, mit einer Frequenz von 1000 Hertz, unterteilt. Diese werden pseudorandomisiert (80% häufig, 20% selten) präsentiert.

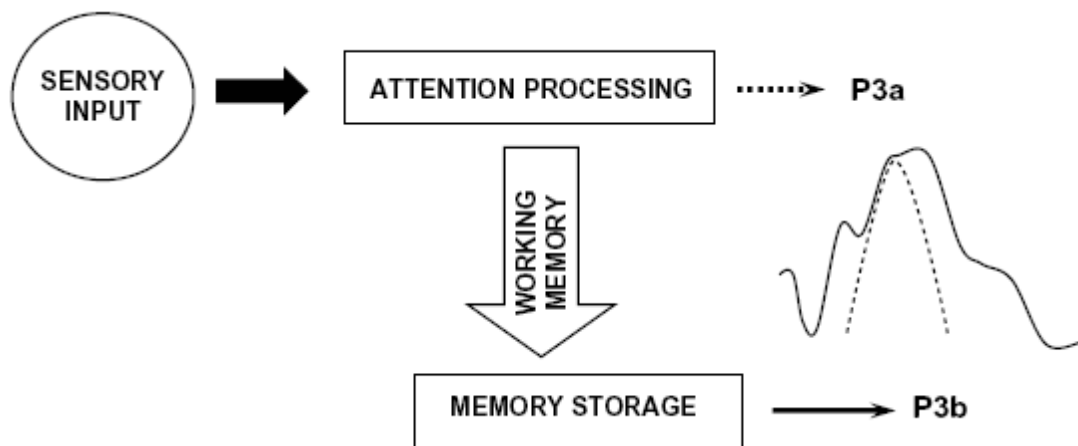
**Abb. 5:** Schematische Darstellung des Oddball Paradigmas, mit hervorgerufener P300. Es werden zwei verschiedene Stimuli in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Der eine Stimulus (standard = S) tritt häufiger auf, der Zielstimulus (target = T) tritt seltener auf und ruft die P300 hervor.

(aus Polich J, Criado J. Neuropsychologie and neuropharmacology of P3a and P3b. Int J Psychophysiol 2006;60:2120-48.)

## 1. Einleitung

Der Proband ist nun aufgefordert, auf jeden ereignisrelevanten Ton durch Mitzählen oder Drücken einer Taste zu reagieren. Die P300 wird mittels elektroencephalographischer Ableitung aufgezeichnet und hinsichtlich Latenz und Amplitude untersucht.

Die P300 lässt sich in zwei Subkomponenten, die P3a und die P3b aufteilen. Die P3a hat ihren Ursprung in der stimulusbezogenen Aufmerksamkeitsreaktion bzw. Orientierungsreaktion. Sie tritt nach neuen unerwarteten Ereignissen auf, habituiert rasch und hat eine kürzere Latenz als die P3b. Die P3b steht im Zusammenhang mit der Informationsverarbeitung und –speicherung (Polich, 2007, Hegerl, 1998). Im Rahmen des klassischen Oddball-Paradigmas wird üblicherweise die P3b untersucht.

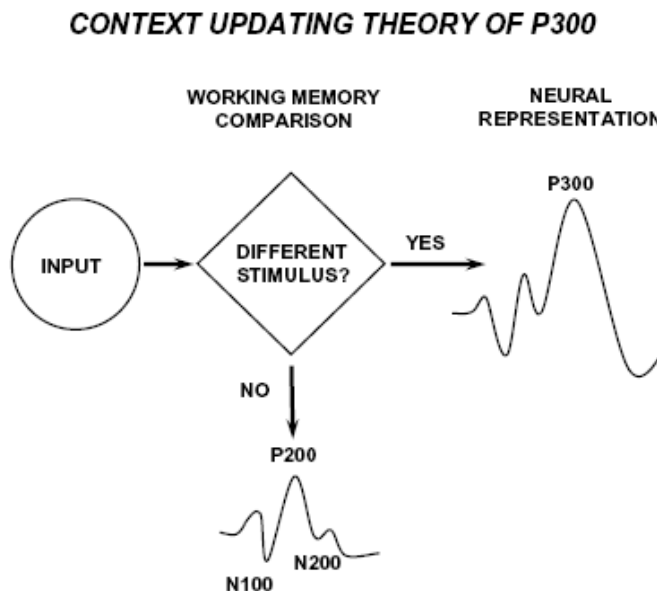


**Abb. 6:** Schematische Modell der kognitiven P300 Aktivität: Sensorischer Input (sensory input) wird bearbeitet, indem der frontale Kortex durch die Aufmerksamkeit aktiviert wird (attention processing) und die P3a erzeugt. Die Aktivierung führt zu Änderungen im Arbeitsgedächtnis (working memory), was zu einer Aktivierung temporaler/parietaler Kortexes führt. Die nun folgende Gedächtnisaktualisierung führt zur Gedächtnisspeicherung (memory storage) und somit zur P3b.

(aus Polich J, Criado J. Neuropsychologie and neuropharmacology of P3a and P3b. Int J Psychophysiol 2006;60:2120-48.)

## 1. Einleitung

Für die P3b existieren verschiedene Modelle: beim „context updating“ Modell von Donchin wird die Amplitude der P3b mit der Reorganisation eines internen Erwartungsmodells bezüglich der Umwelt in Verbindung gebracht. Beim „context closing“ Modell von Verleger steht die P3b für den Abschluss eines kognitiven Zusammenhangs (Verleger, 1988).



**Abb. 7:** Schematische Darstellung des P300 „context updating“ Modells. Der ankommende Stimulus (input) wird geprüft, ob er derselbe wie der vorherige ist oder nicht (different stimulus). Wenn es derselbe ist (no), ist das neuronale Modell der Stimulusaufnahme unverändert und sensorisch evozierte Potentiale (N100, P200, N200) werden nach Signalankunft erzeugt. Wenn der ankommende Stimulus jedoch verschieden ist (yes) und der Proband auf den neuen Stimulus aufmerksam wird, verändert sich das neuronale Modell der Stimulusaufnahme und wird erneuert. Nun wird das P300 Potential im Gegensatz zu den sensorisch evozierten Potentialen generiert.

(aus Polich J, Criado J. Neuropsychologie and neuropharmacology of P3a and P3b. Int J Psychophysiol 2006;60:2120-48.)

An der Generierung der P300 sind unterschiedliche kortiko-limbische Strukturen beteiligt. Die P3a entsteht vor allem in frontalen und präfrontalen kortikalen Arealen sowie in Assoziationskortex und limbischen Strukturen. Die P3b wird u.a. im medialen Temporallappen sowie in multimodalen Assoziationskortex gebildet (Halgren et al., 1995).



## 1. Einleitung

Die P300 ist wahrscheinlich überwiegend Ausdruck inhibitorischer kortikaler Prozesse und wird von verschiedenen Transmittersystemen generiert. Neben cholinergen und noradrenergen Einflüssen scheint das dopaminerge System eine wichtige Rolle dabei zu spielen.

Poceta et al. wiesen 2006 den dopaminergen Einfluss auf die P300 nach (Poceta et al., 2006). Jeweils eine Gruppe aus gesunden Kontrollen, Restless-Legs Patienten und Parkinson Patienten erhielten eine EEG Ableitung, bei der die P300, unterteilt nach P3a und P3b, untersucht wurde. Bei den gesunden Kontrollen fanden sich normale Amplituden, sowohl in der P3a als auch in der P3b. Bei den Restless-Legs Patienten, die an einem dopaminergen Defizit leiden, war die Amplitude der P3a stark verringert, die Amplitude der P3b zeigte nur einen geringen Unterschied zu den gesunden Kontrollen. Bei der Gruppe der Parkinson Patienten, die an einem noch größeren Dopaminmangel leiden, war die P3a Amplitude noch deutlicher verringert, ebenso die Amplitude der P3b (Poceta et al., 2006). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass zumindest die P3a, zu einem gewissen Anteil auch die P3b, durch den Neurotransmitter Dopamin beeinflusst werden (Polich and Criado, 2006).

Mehrere andere Studien weisen ebenfalls auf eine Beteiligung von Katecholaminen bei der P300 Generierung hin. So haben bereits in früheren Untersuchungen Parkinson Patienten Defizite in P300 Messungen gezeigt (Hansch et al., 1982) (Stanzione et al., 1991). Pharmakologische Studien haben dopaminerge Einflüsse auf P300 Amplitude und Latenz gezeigt (Hansenne et al., 1995) (Wang et al., 2000), so moduliert der Dopaminantagonist Sulpirid die P300 Amplitude (Takeshita and Ogura, 1994).

Auch in einer Studie von Pogarell et al. 2011 (Pogarell et al., 2011) konnte ein Zusammenhang zwischen P300 Amplituden bzw. Latenzen und striatalen Dopaminrezeptoren gezeigt werden. Die D2/D3 Rezeptor Verfügbarkeit im [123I] IBZM SPECT bei 7 depressiven Patienten korrelierte positiv mit den P300 Amplituden und negativ mit den P300 Latenzen. Dies gibt ebenfalls Hinweise auf eine dopaminerge Beteiligung bei Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen, sowie bei der Gedächtnisverarbeitung (Pogarell et al., 2011).

## 1. Einleitung

Besonders gut ist die P300 im Rahmen der Schizophrenie untersucht. Die Amplitude ist bei einem Teil der schizophrenen Patienten niedriger als bei gesunden Kontrollen, sowohl bei akut erkrankten, remittierten als auch bei medizierten und unmedizierten Patienten. Wahrscheinlich ist die Amplituden Reduktion schon prämorbid vorhanden und kann als schwacher Vulnerabilitätsmarker gesehen werden. Die Gruppe der schizophrenen Patienten, die eine erniedrigte Amplitude haben, leidet vermehrt unter Residualsymptomatik und hat eine schlechtere Prognose. Depressive Patienten weisen ebenfalls eine Amplituden Reduktion auf, die jedoch nicht so ausgeprägt wie bei schizophrenen Patienten ist und sich nach Remission wieder zurückbildet (Hegerl, 1998) (Juckel et al., 1996) (Blackwood et al., 1987). Bei der Alzheimer-Demenz zeigen sich ebenfalls erniedrigte Amplituden, sowie verlängerte Latenzen (Ashford et al., 2011). Außerdem weisen ältere Menschen im Vergleich zu jüngeren längere Latenzen und kleinere Amplituden auf (Hahn et al., 2011).

### 1.2.3. Reaktionszeit

Die Reaktion ist eine Verhaltensänderung, die auf einen Stimulus folgt. Die Zeit zwischen Stimulus und Verhaltensmodifikation nennt man Reaktionszeit. Sie wird üblicherweise in Millisekunden gemessen. Fozard et al. wiesen in einer Längsschnittstudie 1994 nach, dass die Reaktionszeit mit steigendem Alter immer mehr zunimmt (Fozard et al., 1994).

Bei schwereren Aufgaben mit hoher Komplexität verlängert sich die Reaktionszeit und auch die P300 Amplitude wird kleiner. Dies zeigten Suzuki et al. 2011 (Suzuki and Hoshiyama, 2011) in einem Experiment: gesunde, junge männliche und weibliche Rechtshänder erhielten in einem modifizierten Oddball Paradigma visuelle Stimuli, jeweils für das linke und rechte Gesichtsfeld. Sie sollten im ersten Durchgang des Experiments auf die visuellen Stimuli beider Gesichtshälften mit einem möglichst schnellen Tastendruck mit der rechten Hand reagieren. Im zweiten Durchgang sollten sie auf die Stimuli mit der linken Hand reagieren. Dabei wurden das ereigniskorrelierte Potential P300 und die Reaktionszeit gemessen. Die Auswertungen ergaben, dass bei der besonders komplizierten Konstellation von visuellen Stimuli im rechten Gesichtsfeld, die mit einem Tastendruck der linken Hand beantwortet wurden, die P300 Amplitude signifikant kleiner und die Reaktionszeit länger war. Schon frühere Untersuchungen haben nachgewiesen, dass bei schwierigeren Aufgaben die P300 Amplitude kleiner wird (Isreal et al., 1980) (Wickens et al., 1983). Wenn also eine Aufgabe mehr Aufmerksamkeit benötigt, verkleinert sich die P300 Amplitude (Kok, 2001). So geht bei schwereren Aufgaben eine kleinere P300 Amplitude mit einer verlängerten Reaktionszeit einher. Auf der anderen Seite war die P300 Amplitude erhöht und die Reaktionszeit verkürzt, wenn der Stimulus in der linken Gesichtshälfte präsentiert wurde, was leichter verarbeitet wird (Suzuki and Hoshiyama, 2011). Eine Hypothese dafür ist, dass bei multimodalen Prozessen die rechte Hemisphäre dominanter ist (Kansaku et al., 2004).

In Studien an Ratten wurde gezeigt, dass die Reaktionszeit bereits auf einen kleinen Dopaminabbau (10-25%) im Striatum sehr sensitiv reagiert, wenn das Tier mit Maximalgeschwindigkeit reagieren soll (Spirduso et al., 1985).

## 1. Einleitung

2008 zeigten van Dyck et al. in einer Studie den Zusammenhang zwischen nigrostriataler Dopamin-Funktion und der Reaktionszeit (van Dyck et al., 2008). 36 männliche und weibliche gesunde Probanden im Alter von  $75,2 \pm 4,9$  Jahren sollten auf visuelle Stimuli möglichst schnell mit einem Tastendruck reagieren. Die Zeit zwischen Erscheinen des Stimulus und des Drückens der Taste wurde gemessen. Zusätzlich erhielten alle Probanden eine [123I]beta-CIT SPECT Untersuchung, um die DAT im Striatum sichtbar zu machen. Anschließend wurde die Reaktionszeit mit der DAT- Dichte korreliert. Neben der Tatsache, dass männliche Probanden schneller als weibliche waren, korrelierte die Reaktionszeit negativ mit der DAT-Bindung von [123I]beta-CIT. Die Korrelationen waren mit und ohne Einbeziehung des Alters signifikant. So konnte gezeigt werden, dass sogar subklinische Veränderungen der nigrostriatalen dopaminergen Neuronen einen Einfluss auf die Reaktionszeit haben (van Dyck et al., 2008).

## 2. Hypothesen und Fragestellung

Es lassen sich also folgende Hypothesen zusammenfassen:

### 1. Hypothese:

*„Es besteht ein Zusammenhang zwischen DAT Dichte im Striatum und der automatisierten Handbewegung.“*

Die Studie von Hermann et al (Hermann et al., 2002) wies auf eine präsynaptische Beteiligung bei automatisierten Handbewegungen bei Morbus Wilson Patienten mittels einer [123I]beta-CIT SPECT Untersuchung hin.

Im Rahmen einiger Krankheiten wie Morbus Parkinson, Chorea Huntington oder Morbus Wilson sind sog. „Neurologische Soft Signs“ (NSS) in Form einer gestörten Manumotorik beschrieben (Gangadhar et al., 2008) (Phillips et al., 1995) (Hermann et al., 2002).

So wurde in den weiter oben genannten Studien von Dounskaia et al. 2009 (Dounskaia et al., 2009), Phillips et al. 1995 (Phillips et al., 1995) und Hermann et al. 2002 (Hermann et al., 2002) gezeigt, dass Störungen der Basalganglienfunktionen Auswirkungen auf die Manumotorik haben.

Bei der oben erwähnten Studie von Hermann et al. 2002 (Hermann et al., 2002) erhielt eine Gruppe Morbus Wilson Patienten ein [123I]beta-CIT SPECT, um die DAT- Dichte im Striatum sichtbar zu machen. Bei den Patienten zeigte sich eine verminderte dopaminerge Aktivität im Putamen. Dieser dopaminerge Verlust ging mit den Beeinträchtigungen in der Handschrift einher. Diese Untersuchung wies auf eine präsynaptische Beteiligung bei automatisierten Handbewegungen hin (Hermann et al., 2002).

Dies möchten wir nun an einem Kollektiv gesunder Probanden untersuchen. Mittels des Radioliganden [123I] FP-CIT wird ebenfalls der präsynaptische Dopamintransporter sichtbar gemacht und mit der automatisierten Handbewegung Gesunder, die von der CS-Software nach Frequenz, Automatisierung, Größe, Variabilität und Geschwindigkeit analysiert wurde, in

## 2. Hypothesen und Fragestellung

Zusammenhang gebracht. So soll die physiologische dopaminerge Modulation der Feinmotorik, speziell der automatisierten Handbewegung, sichtbar gemacht werden.

Unsere **Hypothese** ist nun, dass bei Gesunden die Feinmotorik physiologischerweise durch den Neurotransmitter Dopamin moduliert wird.

Als **Fragestellung** ergibt sich somit: *„Ist die präsynaptische Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin bei der physiologischen automatisierten Handbewegung gesunder junger Männer mittels [123I] FP-CIT in vivo nachweisbar?“*

### 2. Hypothese:

*„Es besteht ein Zusammenhang zwischen DAT Dichte im Striatum und der P300.“*

Die Studie von Pogarell et al. (Pogarell et al., 2011) zeigte eine dopaminerge Beteiligung bei Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie bei der Gedächtnisverarbeitung bei depressiven Patienten mittels einer [123I] IBZM SPECT Untersuchung.

In der oben beschriebenen Studie von Pogarell et al. 2011 (Pogarell et al., 2011) korrelierten bei sieben depressiven Patienten P300 Amplituden und Latenzen mit den striatalen Dopaminrezeptoren im [123I] IBZM SPECT. Die P300 ist ein kortikal generiertes ereigniskorreliertes Potential, welches von verschiedenen Gehirnregionen generiert wird und mit kognitiven Funktionen und zentraler Informationsverarbeitung in Verbindung gebracht wird. Nach klinischen und genetischen Untersuchungen wird als neurochemischer Hintergrund vermutet, dass dopaminerge Neurone in der Erzeugung der P300 involviert sein könnten. Jedoch gibt es keinen direkten Beweis in vivo, dass P300 Amplituden und Latenzen mit dopaminergen Parametern in Verbindung stehen. Die Studie von Pogarell et al 2011 gibt einen Hinweis auf eine dopaminerge Beteiligung bei Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie bei der Gedächtnisverarbeitung (Pogarell et al., 2011).

## 2. Hypothesen und Fragestellung

Jedoch sind Studien mit einer größeren Zahl an Probanden nötig und ebenso eine gesunde Kontrollgruppe. Ebenso sollten prä- und postsynaptische Variablen wie Dopamintransporter und Dopaminrezeptoren mit Hilfe von Radioliganden untersucht werden, die auch eine extrastriatale dopaminerge Aktivität, einschließlich der frontalen Regionen, wie den anterioren cingulären Gyrus und temporale Areale einschließen (Pogarell et al., 2011).

Unsere Arbeit untersucht nun ergänzend zu der Studie von Pogarell et al. die Dopamintransporter im Striatum mittels [123I] FP-CIT SPECT. Dabei wird ein größeres Kollektiv an gesunden Probanden untersucht, um die dopaminerge Modulation der P300 bei Gesunden zu beleuchten. So soll die physiologische dopaminerge Beteiligung bei Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen, sowie bei der Gedächtnisverarbeitung dargestellt werden. Im Gegensatz zu der Studie von Pogarell et al. wird dabei ein Radioligand verwendet, der eine präsynaptische Bindung am DAT eingeht und nicht an den postsynaptischen Dopaminrezeptoren. Da wie weiter oben beschrieben der DAT das Dopamin aus den extrazellulären Kompartimenten entfernt, können so schnell corticostriatale bzw. thalamostriatale Inputs und Outputs aus den Basalganglien reguliert werden und so die motorische Kontrolle und das Verhalten schneller an neue Stimuli angepasst werden (Ciliax et al., 1999). Daher eignet sich der DAT als dopaminerges Marker, um die physiologischen Mechanismen der P300 zu untersuchen.

Unsere **Hypothese** ist nun, dass bei Gesunden die Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie die Gedächtnisverarbeitung, gemessen mit der P300, physiologischerweise durch den Neurotransmitter Dopamin moduliert wird.

Als **Fragestellung** ergibt sich somit: *„Ist die präsynaptische Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin bei den physiologischen Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie der Gedächtnisverarbeitung, gemessen mit der P300, gesunder junger Männer mittels [123I] FP-CIT in vivo nachweisbar?“*

## 2. Hypothesen und Fragestellung

### 3. Hypothese:

*„Es besteht ein Zusammenhang zwischen DAT Dichte im Striatum und der Reaktionszeit.“*

Die Studie von van Dyck et al. (van Dyck et al., 2008) zeigte den Zusammenhang zwischen Dopamin-Funktion und der Reaktionszeit bei gesunden Probanden mittels einer [123I]beta-CIT SPECT Untersuchung.

Gesunde Probanden sollten auf visuelle Stimuli möglichst schnell mit einem Tastendruck reagieren und es wurde die Zeit zwischen Erscheinen des Stimulus und des Drückens der Taste gemessen. Die Probanden erhielten eine [123I]beta-CIT SPECT Untersuchung, um die DAT im Striatum sichtbar zu machen und es wurde die Reaktionszeit mit der DAT- Dichte korreliert. Die Ergebnisse ergaben, dass die Reaktionszeit negativ mit der DAT-Bindung von [123I]beta-CIT korrelierte. In dieser Studie zeigte sich, dass sogar subklinische Veränderungen der nigrostriatalen dopaminergen Neuronen einen Einfluss auf die Reaktionszeit haben (van Dyck et al., 2008). Dieses Ergebnis möchten wir mittels [123I] FP-CIT SPECT reproduzieren.

Unsere **Hypothese** ist nun, dass bei Gesunden die Reaktionszeit physiologischerweise durch den Neurotransmitter Dopamin moduliert wird.

Als **Fragestellung** ergibt sich somit: *„Ist die präsynaptische Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin bei der physiologischen Reaktionszeit gesunder junger Männer mittels [123I] FP-CIT in vivo nachweisbar?“*

### 4. Hypothese:

*„Es besteht ein Zusammenhang zwischen der P300, der automatisierten Handbewegung und der Reaktionszeit“*



## 2. Hypothesen und Fragestellung

Gerade bei Krankheiten wie dem Morbus Parkinson oder der Schizophrenie sind Veränderungen der Motorik, die sich als NSS äußern (Gangadhar et al., 2008) (Dounskaia et al., 2009) (Manschreck et al., 1990), aber auch Veränderungen der P300 Amplituden und Latenzen beschrieben (Poceta et al., 2006) (Hegerl, 1998) (Juckel et al., 1996) (Blackwood et al., 1987). Jedoch sind diese nicht zusammen untersucht worden.

Die Studie von Suzuki et al. 2011 (Suzuki and Hoshiyama, 2011) zeigte, dass sich bei Gesunden bei schweren Aufgaben mit hoher Komplexität die Reaktionszeit verlängert und die P300 Amplitude kleiner wird. Es besteht daher offenbar ein Zusammenhang zwischen P300 und der Reaktionszeit.

Unsere **Hypothese** ist nun, dass bei Gesunden die automatisierte Handbewegung, die P300 und die Reaktionszeit physiologischerweise miteinander in Verbindung stehen.

Als **Fragestellung** ergibt sich somit: *„Ist eine physiologische Verbindung zwischen automatisierter Handbewegung, Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie der Gedächtnisverarbeitung, gemessen mit der P300, und der Reaktionszeit bei gesunden jungen Männern in vivo nachweisbar?“*

## 5. Hypothese:

*„Die automatisierte Handbewegung, die P300 und die Reaktionszeit werden dopaminerg moduliert und stehen so miteinander in Verbindung.“*

Da für die automatisierte Handbewegung, Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie für die Gedächtnisverarbeitung, gemessen mit der P300, und die Reaktionszeit dopaminerge Generatoren angenommen werden können (s.o.), liegt ein Zusammenhang der einzelnen neurophysiologischen Parameter untereinander nahe.

## 2. Hypothesen und Fragestellung

Unsere Untersuchung an gesunden Probanden soll diese Verknüpfung der einzelnen neurophysiologischen Parameter untereinander herstellen und die gemeinsamen Generatoren auf physiologischer Ebene beleuchten.

Unsere **Hypothese** ist nun, dass automatisierte Handbewegung, Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie die Gedächtnisverarbeitung, gemessen mit der P300, und die Reaktionszeit physiologischerweise durch den Neurotransmitter Dopamin moduliert werden und so miteinander in Verbindung stehen.

Als **Fragestellung** ergibt sich somit: *„Gibt es eine physiologische Verbindung zwischen automatisierter Handbewegung, Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie der Gedächtnisverarbeitung, gemessen mit der P300, und der Reaktionszeit bei gesunden jungen Männern in vivo durch eine dopaminerge Modulation?“*

## 3. Methoden

### 3.1. Probandenkollektiv

Die Probanden wurden durch Anzeigen in der Öffentlichkeit und der Universität, über Flyer, die in der Straße verteilt wurden, über Datenbanken wie [www.probanden.info](http://www.probanden.info), über Rundmails und über Zeitungsanzeigen rekrutiert. Geplant war die Rekrutierung von 45 Probanden, es nahmen jedoch nur 39 (mittleres Alter  $23,71 \pm 3,30$  Jahre) an den Untersuchungen teil. Dropouts kamen hauptsächlich dadurch zustande, dass die Probanden entweder nicht mehr verfügbar waren (z.B. durch Umzug) oder an der SPECT-Untersuchung nicht teilnehmen wollten.

Die Rekrutierungskriterien waren männliches Geschlecht (um Heterogenität durch hormonelle Schwankungen zu reduzieren), zwischen 18 und 45 Jahre alt (um signifikante entwicklungsbedingte oder degenerative Einflüsse auf Kognition und Gehirnfunktion zu vermeiden), Nichtraucher (um Effekte des Rauchens bzw. Nikotinentzugs auf Kognition und Gehirnfunktion zu vermeiden), Rechtshänder (um Effekte der Lateralität auf die Gehirnfunktion zu vermeiden), Kaukasier europäischer Herkunft (um genetische Heterogenität zu reduzieren), gute Deutschkenntnisse (für Fragebögen, Interviews und Instruktionen) und physisch, neurologisch sowie psychisch gesund (um symptombedingte Störfaktoren zu vermeiden).

Ausschlusskriterien waren psychiatrische und neurologische Störungen, Lernbehinderungen oder ein Bewusstseinsverlust von mehr als fünf Minuten in der Vorgeschichte, Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwölf Monate, schwere körperliche Krankheiten (um symptombedingte Störfaktoren zu vermeiden), visuelle Einschränkungen - bis auf korrigierende Linsen- (um die visuellen Kognitionsaufgaben nicht zu beeinflussen), Konsum jeglicher Medikamente innerhalb der letzten 3 Tage (um pharmakologische Einflüsse zu vermeiden), bekannte Iod Allergie, bekannte Allergie auf Bestandteile des Radiopharmakons, Verwandte ersten Grades mit Parkinson oder Huntington Krankheit, Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen, Strahlenexposition von über 15mSv/a (für die SPECT Untersuchung).

### 3. Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU genehmigt und alle Probanden stellten eine schriftliche Einwilligung bereit. Außerdem erhielten sie eine finanzielle Aufwandsentschädigung für ihre Teilnahme.

**Tab.1:** Ein – und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
männliches Geschlecht	psychiatrische und neurologische Störungen
zwischen 18 und 45 Jahre alt	Lernbehinderungen
Nichtraucher	Bewusstseinsverlust von mehr als fünf Minuten in der Vorgeschichte
Rechtshänder	Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwölf Monate
Kaukasier europäischer Herkunft	schwere körperliche Krankheiten
gute Deutschkenntnisse	visuelle Einschränkungen - bis auf korrigierende Linsen
physisch, neurologisch sowie psychisch gesund	Konsum jeglicher Medikamente innerhalb der letzten 3 Tage
	bekannte Iod Allergie, bekannte Allergie auf Bestandteile des Radiopharmakons
	Verwandte ersten Grades mit Parkinson oder Huntington Krankheit
	Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen
	Strahlenexposition von über 15mSv/a

## 3.2. Studienablauf

Nachdem die Probanden sich auf die Werbung für die Studie beim Studienteam gemeldet hatten, erhielten sie eine email mit Informationen über die Studie und wurden telefonisch kontaktiert, um einen Termin in der Psychiatrischen Klinik (Nussbaumstr. 7, 80336 München) auszumachen. Dort wurden die Studiendetails ausführlich erläutert, Fragen beantwortet und eine schriftliche Einverständniserklärung der Probanden eingeholt.

Vor jedem Termin wurden die Probanden gebeten, keinen Alkohol zu trinken und ihre gewöhnlichen Tagesaktivitäten wie Essen und körperliche Tätigkeiten am Tag der Testung und am Tag davor, beizubehalten. Sie wurden außerdem gebeten, am Tag der SPECT Untersuchung kein Koffein zu konsumieren.

Am ersten Termin wurden die Größe und das Gewicht der Probanden gemessen und mithilfe eines demographischen Fragebogens Ausbildung, Raucherstatus, Händigkeit und die Vorgeschichte des Probanden und seiner Familie abgefragt. Die Bearbeitung des Fragebogens dauerte etwa 10 Minuten.

Zusätzlich wurden psychologische Fragebögen ausgefüllt. Diese beinhalteten Spielberger Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1983), Beck Depression Inventory (Beck et al., 1961), NEO-FFI (Costa and McCrae, 1992), Schizotypal Personality Questionnaire (Raine, 1991), Fear Survey Schedule (Wolpe and Lang, 1977), ASRS (Kessler et al., 2005), Barratt Impulsiveness Scale (Patton et al 1995), Corr Cooper RST Questionnaire (Corr et al 2009), Verbal IQ (Mehrfachwahl Wortschatz-Test, MWT-B) (Lehrl, 2005).

Dann wurden die Probanden mithilfe des Mini Neuropsychiatric Interview (MINI) von Sheehan et al., 1998 (Sheehan et al., 1998) auf gegenwärtige psychiatrische Störungen getestet, was bis zu 20 Minuten dauerte.

Beim zweiten Termin erhielten die Probanden die SPECT Untersuchung, die EEG Ableitung und die manumotorische Testung. Die SPECT Untersuchung mit dem Radiopharmakon [123I] FP-CIT

### 3. Methoden

wurde an der LMU Klinik Innenstadt (Ziemssenstr. 1, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; Prof. Dr. Bartenstein) durchgeführt.

Nach Ankunft im Krankenhaus wurde den Probanden ein Informationsblatt ausgehändigt, das Procedere erklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Dann wurde eine kurze medizinische Untersuchung durch ein Mitglied des Studienteams durchgeführt.

Vor Injektion des Radiopharmakons wurde die Schilddrüse mit Perchlorat (Irenat<sup>®</sup>) (60gtts) blockiert. Anschließend, während das Radiopharmakon sich im Körper verteilte und eine Bindung mit dem DAT einging, erfolgte die EEG Ableitung in der benachbarten Psychiatrischen Klinik (Abteilung für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung, Prof. Dr. Pogarell). Die Durchführung dauerte etwa 45 Minuten. Nach der EEG Ableitung führten die Probanden die Versuche zur Testung der Manumotorik durch. Dies dauerte etwa 15 Minuten. Die restliche Zeit zwischen Injektion des Radiopharmakons und der SPECT Untersuchung entspannten sich die Patienten im Warteraum der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin. Nach insgesamt vier Stunden wurden die Patienten dann im SPECT gescannt, was abermals etwa knapp 45 Minuten dauerte.

#### 3.3. [123I] FP-CIT SPECT

Die Probanden erhielten eine Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) mit dem Radiopharmakon (123I)-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-nortropan (kurz: [123I] FP-CIT). Es wurde das kommerziell gekaufte Radiopharmakon [123I] FP-CIT (DaTSCAN, GE Healthcare, Amersham, UK) verwendet. Eine Schilddrüsenblockade mit Perchlorat (60 gtts) wurde 30 min vor der Injektion des Radiopharmakons durchgeführt.

Die Probanden erhielten eine Bolus Injektion von 185 MBq [123I] FP-CIT. Vier Stunden später erfolgte der Scan. Die SPECT Bildgebung wurde mithilfe einer Prism 3000 Dreikopf Kamera (Philips, früher Picker, Cleveland, Ohio) durchgeführt, die mit einem niedrig-Energie hochauflösenden Fan-Beam Kollimator (120 Projektionen mit 60s/Bild) ausgestattet war. Die totale Scan-Zeit betrug 43 min. Der Rotationsradius betrug 12,8 – 13,0 cm. Die Bildmatrix betrug bei allen Aufnahmen 128 x 128 Pixel. Für die Messungen wurde ein Energiefenster mit 20 % und einem Photopeak bei 159 keV gewählt. Die Bilder wurden durch eine zurückgefilterte Projektion (Butterworth 3-D low pass post Filter mit einer cut-off Frequenz von 0.60 nyquist/cm, 5. Folge) rekonstruiert und für die Abschwächung nach Chang (Chang, 1978) korrigiert ( $\mu=0.11 \text{ cm}^{-1}$ ). Die Projektionsbilder wurden auf Bewegungen der Probanden untersucht.

Die Daten wurden semiquantitativ mit einer modifizierten Version der „Brain Analysis Software“ (BRASS, Version 3.5; Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) und standardisierten 3-dimensionalen Volumes of Interest ausgewertet (Costa et al., 2013). Diese Software wurde zuvor validiert und die Prozedur für SPECT mit [123I] FP-CIT von Koch et al. (Koch et al., 2005) zuvor detailliert beschrieben.

Die spezifische Bindung im Striatum wurde für das unspezifische Uptake im okzipitalen Kortex korrigiert und zwar nach der folgenden Formel: (Striatum - Okzipitaler Kortex) / Okzipitaler Kortex. Zusätzlich wurde noch die Bindungsmessung für das Putamen und den Nucleus Caudatus einzeln herausgerechnet (Costa et al., 2013).

### 3. Methoden



**Abb. 8:** SPECT Gammakamera  
(aus [http://img.medicaexpo.de/images\\_me/photo-m2/70717-3803851.jpg](http://img.medicaexpo.de/images_me/photo-m2/70717-3803851.jpg)) (24.Juli 2016)



#### 3.4. Manumotorik

Die Handbewegungen beim Zeichnen und Schreiben wurden mit einem digitalen Schreibtablett der Firma Wacom (Intuos3, Pen Tablet A4, Maße 44 cm Breite mal 34 cm Länge und 1,4 cm Höhe, aktive Fläche 31 cm mal 24 cm) registriert und ausgewertet. Die gemessenen Daten wurden auf einen PC (HP Compaq) über eine USB Schnittstelle übertragen. Die aktive Fläche des Schreibtablets bildeten horizontale und vertikale Drähte, die elektromagnetisch aktivierbar waren. Das elektromagnetische Feld erzeugte ein kugelschreiberähnlicher Spezialstift der Firma Wacom (Intuos3 Grip Pen). Registriert wurde der Ort der Schreibspitze mit einer räumlichen Auflösung von ca. 0,05 mm und einer zeitlichen Auflösung von ca. 200 Hz.

Die Koordinatenübertragung auf den PC erfolgte simultan, die weitere Auswertung offline.

Versuchssteuerung und Datenregistrierung erfolgten mittels des Programms CSWin (Version 2010, MedCom Verlag München). Mit dieser Software wurden die Rohdaten analysiert.

Die Untersuchungen der Probanden fanden in einem hellen Raum statt. Auf einem Tisch waren der Computermonitor, die Computertastatur und das Schreibtablett rutschfest positioniert. Die Probanden saßen auf einem Stuhl an der Kopfseite des Tisches, sodass sie nicht direkt auf den Monitor sehen konnten, um nicht abgelenkt zu werden. Der Versuchsleiter saß an der Längseite des Tisches, bediente das Computerprogramm zu Datenerfassung, bereitete das Schreibtablett für den jeweiligen Versuch vor und gab die Versuchsanweisungen. Die Probanden nahmen eine natürliche Schreibhaltung vor dem Schreibtablett ein und erhielten den Spezialstift. Auf dem Schreibtablett wurden für jeden einzelnen Versuch Papierblätter, mit unterschiedlich weit voneinander entfernten horizontalen Linien bedruckt, vom Versuchsleiter befestigt. Über den Blättern waren stabile Kopierfolien befestigt, um ein Zerreißen des Papiers zu verhindern. Auf diesen Folien mussten die Probanden nun nacheinander unten beschriebene Aufgaben lösen, die jeweils eine bestimmte Zeit dauerten. Der Spezialstift hinterließ Tinte auf der Folie, sodass die Probanden bereits Geschriebenes sehen konnten.

Vor Beginn der Versuche wurde die Händigkeit der Probanden mittels eines Fragebogens ermittelt (*siehe Anhang*).

Aufgabe 1 („Kreise dominante Hand“) erforderte 30 Sekunden mit der dominanten Hand möglichst schnell konzentrische Kreise übereinander zu zeichnen. Die horizontalen Linien waren

### 3. Methoden

12mm voneinander entfernt, daher betrug der Durchmesser des Kreises ca. 12mm. Auf Schönheit wurde kein Wert gelegt, es sollte nur möglichst flüssig gezeichnet werden und die Größe des Kreises sollte stets so eingehalten werden, dass sie den Bereich zwischen den Linien genau ausfüllte. Der Stift durfte bei dem Versuch nicht abgesetzt werden. Der Versuchsleiter kündigte Anfang und Ende der Versuchszeit an und erinnerte während des Versuches daran, so schnell wie möglich zu zeichnen. Bei Bedarf wurde der Versuch vorher demonstriert, außerdem stand eine Versuchsanweisung auf der Vorlage.









Bei Aufgabe 2 („Kreise dominante Hand mit Zählgerät“) waren die Versuchsbedingungen identisch zu Aufgabe 1, jedoch betrug die vorgegebene Zeit nur 10 Sekunden. Zusätzlich erhielten die Probanden ein handelsübliches Handzählgerät, das mit den Fingern der nicht-dominanten Hand gehalten wurde. Mit dem Daumen der nicht-dominanten Hand wurde die Zähltaste so schnell wie möglich betätigt, während simultan mit der dominanten Hand die Kreise ebenfalls möglichst schnell gezeichnet wurden. Die registrierte Häufigkeit der Tastendrücke auf dem Handzählgerät wurde notiert. Vor Versuchsbeginn wurde die optimale Bedienung des Zählgerätes demonstriert und der Versuchsleiter ermutigte während des Versuches zur Geschwindigkeit. Außerdem stand eine Versuchsanweisung auf der Vorlage.

Für Aufgabe 3 („Satz schreiben“) war auf der Vorlage eine einzelne 15 cm lange horizontale Linie gezeichnet. Auf dieser Linie sollten die Probanden den Satz „Der Ball rollt ins Tor“ mit der dominanten Hand möglichst natürlich, flüssig und entspannt niederschreiben. Die maximale Zeit hierfür betrug 30 Sekunden. Die Aufgabe wurde nicht vorher demonstriert, es stand eine Versuchsanweisung auf der Vorlage.

Die Anweisung für Aufgabe 4 bis 7 war, die Buchstabenfolge „aaa“ mit der dominanten Hand in Schreibschrift zwischen zwei horizontalen Linien (Länge je 5cm, 7cm, 9,5cm, 12cm) in maximal 30 Sekunden ohne Anspruch auf Schönschrift niederzuschreiben. In Aufgabe 4 („Buchstaben schreiben sehr klein“) waren die horizontalen Linien 6mm, in Aufgabe 5 („Buchstaben schreiben klein“) 12mm, in Aufgabe 6 („Buchstaben schreiben mittel“) 18mm und in Aufgabe 7 („Buchstaben schreiben groß“) 24mm voneinander entfernt. Die Größe der Buchstaben sollte stets so eingehalten werden, dass sie den Bereich zwischen den Linien genau ausfüllte. Der Stift durfte bei dem Versuch nicht abgesetzt werden. Die Versuche wurden nicht vorher demonstriert, es stand aber eine Versuchsanweisung auf der Vorlage.

### 3. Methoden

Aufgabe 8 („Kreise nicht dominante Hand“) war identisch zu Aufgabe 1, jedoch sollte hier die konzentrischen Kreise möglichst schnell mit der nicht-dominanten Hand gezeichnet werden.

<b>Aufgabe 1:</b> 30 s / aufgesetzt / dominante H. 	<b>Aufgabe 2:</b> 10 s / aufgesetzt / beide Hände mit Zählgerät (nicht dominante Hand) 	<b>Aufgabe 3:</b> 30 s / aufgesetzt / dominante H. 
<b>Aufgabe 4:</b> 30 s / aufgesetzt / dominante H. 	<b>Aufgabe 5:</b> 30 s / aufgesetzt / dominante H. 	<b>Aufgabe 6:</b> 30 s / aufgesetzt / dominante H. 
<b>Aufgabe 7:</b> 30 s / aufgesetzt / dominante H. 	<b>Aufgabe 8:</b> 30 s / aufgesetzt / nicht dominante Hand 	

**Abb.9:** Aufgaben zur Untersuchung der Manumotorik: Die Aufgaben wurden mittels Spezialstift auf dem Schreibtablett ausgeführt; die Durchführung wurde vorher vom Versuchsleiter erläutert.

Die registrierten Bewegungsabläufe ließen sich in einzelne Segmente unterteilen. Jedes Segment entsprach einem Halbkreis und damit einer kontinuierlichen Auf- bzw. Abbewegung, bei der jeweils die Geschwindigkeit zu Anfang und zu Ende dieser Bewegung Null sein musste. Dazwischen musste jeweils ein Geschwindigkeitsmaximum liegen. So ergaben sich positive (aufwärts) und negative (abwärts) Segmente.

Durch die Computersoftware wurden die Daten selektiert und gefiltert. Versuche, bei denen die Probanden schnelle Kreise zeichnen mussten, wurden zur Quantifizierung von Ermüdungsphänomenen in 3 Zeitintervalle ( $t_1 = 5\text{.-}10\text{. Sekunde}$ ,  $t_2 = 15\text{.-}20\text{. Sekunde}$ ,  $t_3 = 25\text{.-}30\text{. Sekunde}$ ) unterteilt.

### 3. Methoden

Die kinematischen CS-Parameter ließen sich zwei Gruppen zuordnen: den Niveauwerten und den Zeitwerten. Diese wurden zunächst, mit Ausnahme der Frequenz, getrennt für positive und negative Segmente errechnet und anschließend der arithmetische Mittelwert bestimmt.

Die Niveauwerte waren die Frequenz, die Automatisierung, die Größe und die Variabilität der Segmente. Zu den Zeitwerten gehörte die Geschwindigkeit der Segmente.

Die Frequenz war die Wiederholungsrate der positiven und negativen Segmente pro Sekunde in Hertz (Hz). Zur Automatisierung gehörten zwei Parameter: Die Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Segment (englisch: Number of Inversions of Velocity per Segment = NIV) und die Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Segment (englisch: Number of Inversions of Acceleration per Segment = NIA).

Bei der NIV wurde als Richtungswechsel die mittlere Anzahl an Vorzeichenwechsel (Inversions) in der Geschwindigkeitskurve pro Segment definiert. Im Idealfall war bei hochgradig automatisierter Handbewegung genau ein Vorzeichenwechsel zu erwarten. Mehrere Vorzeichenwechsel wurden mit einem Wechsel von automatisierter zu kontrollierter Bewegungsgeneration in Verbindung gebracht (Eichhorn et al., 1996).

Bei der NIA wurden die Vorzeichenwechsel über den gesamten Bewegungszyklus als Durchschnittswert berechnet. Im Idealfall wies NIA den Wert 1 auf.

Für die Größe wurde die mittlere Länge der Segmente in Millimeter (mm) berechnet. Sie entsprach der Amplitude pro Segment und gilt als Mikrographiekennwert (Siebner et al., 1999).

Zur Bestimmung der Variabilität gehörten der Mittelwert der Geschwindigkeitsmaxima pro Segment in Millimeter pro Sekunde (mm/s). Außerdem gehörte der Variationskoeffizient der Geschwindigkeitsmaxima dazu. Er wurde in Prozent angegeben und durch Dividierung des Mittelwertes der Standardabweichung der Maximalgeschwindigkeit der positiven und negativen Segmente durch die mittlere Maximalgeschwindigkeit der Segmente mal Faktor 100 berechnet.

Der Zeitwert Geschwindigkeit wurde durch mittlere Segmentdauer in Millisekunden (ms) wiedergegeben. Je langsamer eine Bewegung, desto länger die Segmentdauer. (Mergel, 2003)

Die von der Software CSWin bereitgestellten Bewegungsparameter wurden in Standard-Formaten (dBASE IV) gespeichert und dann in Microsoft Office Excel Dateien übertragen und anschließend mit Hilfe des Programms SPSS für Microsoft Windows (SPSS Statistics, Version 20) statistisch ausgewertet.

#### 3.5. Ereigniskorreliertes Potential P300

Für die EEG Aufzeichnung saßen die Probanden in einem leicht zurückgelehnten, bequemen Lehnstuhl mit Arm- und Kopfstützen in einem Geräusch absorbierenden und elektrisch abgeschirmten Raum. Sie wurden instruiert, Bewegungen zu vermeiden und die Augen während der Aufzeichnung geschlossen zu halten. Die EEG-Aktivität und die ereigniskorrelierten Potentiale wurden mit einem Neuroscan SynAmps System (Brain Vision Recorder, Version 1.10, Brain Products GmbH) aufgezeichnet. Es wurde eine Elektrokappe (Standard Electro Cap von gvb gelimed mit 30 Zinn Elektroden) benutzt, in der 32 Elektroden entsprechend des internationalen 10-20 Systems platziert waren. Zusätzliche Elektroden neben dem linken Auge wurden benutzt, um okkuläre Artefakte aufzuzeichnen (EOG). Die Impedanz wurde bei 5 k $\Omega$  oder darunter gehalten. Zunächst wurde 5 Minuten lang ein Ruhe EEG abgeleitet, zur Erkennung von Allgemeinveränderungen, Herdbefunden oder epilepsietypischen Potentialen, die zum Ausschluss aus der Studie geführt hätten. Die anschließende Ableitung zur Ermittlung der evozierten Potentiale dauerte 20 Minuten.

**Abb. 10:** Schematische Darstellung des Ten-Twenty (Zehn-Zwanzig) -Systems der Platzierung von Elektroden für das Elektroenzephalogramm  
(aus Krämer G. Epilepsie von A bis Z. Stuttgart: TRIAS Verlag, 2005.: 384.)

### 3. Methoden

Für das Odball Paradigma wurden den Probanden binaural mittels geschlossener Kopfhörer (Sennheiser) nacheinander pseudorandomisiert 700 Töne vorgespielt (Programm: Presentation von neurobs.com, Version 14.9., 80 dB Schalldruckpegel, 40 ms Dauer mit 10 ms Anstiegs- und Abfallzeit, Interstimulusintervall 1.5s). 80% (560 Töne) hatten eine Frequenz von 500 Hz (nicht ereignisrelevante Töne mit 80 dB), 20% (140 Töne) hatten eine Frequenz von 1000Hz (ereignisrelevante Zieltöne mit 85 dB).

Jedes Mal wenn sie einen Zielton hörten, sollten die Probanden eine Taste mit ihrer rechten (dominanten) Hand drücken. Die Reaktionszeit zwischen Ton und Tastendruck wurde ebenfalls registriert. Vor der Aufzeichnung wurde das Hörvermögen mittels Hörtest (Phillips Audimeter HP 8745/10) getestet.

Das EEG wurde mit einer Abtastrate von 1000 Hz digitalisiert und mit einem Bandpassfilter in einem Filterbereich von 0.15 Hz (low cut off) bis 200 Hz (high cut off) aufgenommen. EEG Segmente von 1000ms (von 200ms prä-Stimulus bis 800ms post-Stimulus) wurden ermittelt. Für die Unterdrückung der Artefakte wurde ein Amplituden Kriterium ( $\pm 70 \mu V$ ) benutzt, das alle der 32 EEG Kanäle und das EOG zu jedem einschloss. Mindestens 50 Artefakt freie Segmente für die normalen Töne und die Zieltöne wurden für die Durchschnittsberechnung miteinbezogen.

Bei der Datenanalyse wurde ein Filter von 0,99 Hz bis 70,00 Hz verwendet. Es wurde eine Baselinekorrektur von 100ms prä-Stimulus durchgeführt.

Die P300 Amplituden und Latenzen wurden automatisch mit der Brain Vision Analyzer Software (Version 1.05, Brain Products, München) ermittelt. Sie basierten auf dem maximal gemessenen Wert innerhalb eines Intervalls von 250 bis 500 ms post-Stimulus (Zielton) in den Elektroden Fz, Pz, Cz, T3, T4, T5, T6, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4. Die Amplitudenwerte wurden als Differenzen zu den 200 ms prä-Stimulus Baseline-Werten angegeben.

Die von der Software Brain Vision Analyzer bereitgestellten Daten wurden im .txt Format ausgegeben, in Microsoft Office Excel Dateien gespeichert und anschließend mit Hilfe des Programms SPSS für Microsoft Windows (SPSS Statistics, Version 23) statistisch ausgewertet.

#### **3.5.1. Reaktionszeit**

Die Reaktionszeiten wurden für den Tastendruck auf den Zielton im Rahmen des Oddball-Paradigmas ermittelt.

Immer wenn die Probanden einen Zielton hörten, sollten sie eine Taste, die sie in ihrer rechten (dominanten) Hand hielten, betätigen. Die Reaktionszeit zwischen seltenem Ton und Tastendruck wurde registriert und in Millisekunden vom Neuroscan SynAmps System (Brain Vision Recorder, Version 1.10., Brain Products GmbH) aufgezeichnet.

Die Zeiten wurden im .txt Format ausgegeben, in Microsoft Office Excel Dateien gespeichert und anschließend mit Hilfe des Programms SPSS für Microsoft Windows (SPSS Statistics, Version 23) statistisch ausgewertet. Dabei wurden Tastendrucke, die nicht innerhalb der doppelten Standardabweichung der mittleren Reaktionszeit lagen, verworfen.

### 3.6. Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 23 (2015) durchgeführt. Zunächst wurden alle Daten in Tabellenform aufgearbeitet.

#### Deskriptive Statistik:

Die Daten der einzelnen Probanden wurden in den einzelnen Spalten nach Alter, Sprache, Körpergröße, Gewicht, Ausbildung, berufliche Situation, Ausbildung Vater, Ausbildung Mutter und Händigkeit unterteilt.

Die SPECT Daten wurden in den einzelnen Spalten entsprechend der anatomischen Zugehörigkeit aufgeteilt (rechtes und linkes Caudatum Specific Ratio, rechtes und linkes Putamen Specific Ratio, rechtes und linkes Striatum Specific Ratio).

Die Daten der neurophysiologischen Parameter wurden wie folgt unterteilt und dann einzeln analysiert:

Die Daten der Manumotorik waren nach den einzelnen Versuchen sortiert (V1 bis V8) und innerhalb der einzelnen Versuche waren die Parameter (Frequenz, NIV, NIA, mittlere Segmentlänge, mittlere Maximalgeschwindigkeit, Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit, mittlere Segmentdauer) in Spalten unterteilt.

Die Daten der P300 waren jeweils in die Latenz und Amplitude der seltenen und häufigen Töne unterteilt, diese wiederum unterteilt nach den einzelnen Elektroden der Ableitungen (Fz, Pz, Cz, sowie F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6).

Die Daten der Reaktionszeit waren unterteilt in die mittlere Reaktionszeit sowie die Standardabweichung.

#### Korrelationen der Parameter:

Anschließend wurden alle Variablen in Einheiten aufgeteilt:

- 1) DAT: anatomische Strukturen (Caudatum Specific Ratio, Putamen Specific Ratio)
- 2) Manumotorik: Versuche (Versuch 1-8 mit den jeweiligen Parametern der Versuche)
- 3) P300: Ableitungselektroden (Latenzen und Amplituden der jeweiligen Elektroden)



Diese wurden dann mittels bivariater Pearson Korrelation miteinander korreliert, um mögliche Zusammenhänge zu erkennen (Signifikanzniveau  $p < .05$ ).

Im nächsten Schritt wurden multiple Regressionen mit den einzelnen neurophysiologischen Parametern als abhängige Variablen und der nach anatomischen Strukturen unterteilten Dopamintransporterverfügbarkeit als Prädiktor Variablen mittels der Enter („forced entry“) Methode durchgeführt. Dabei wurden besonders die Parameter mittels multipler Regression untersucht, die zuvor in der Pearson Korrelation signifikante Zusammenhänge aufwiesen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Statistik

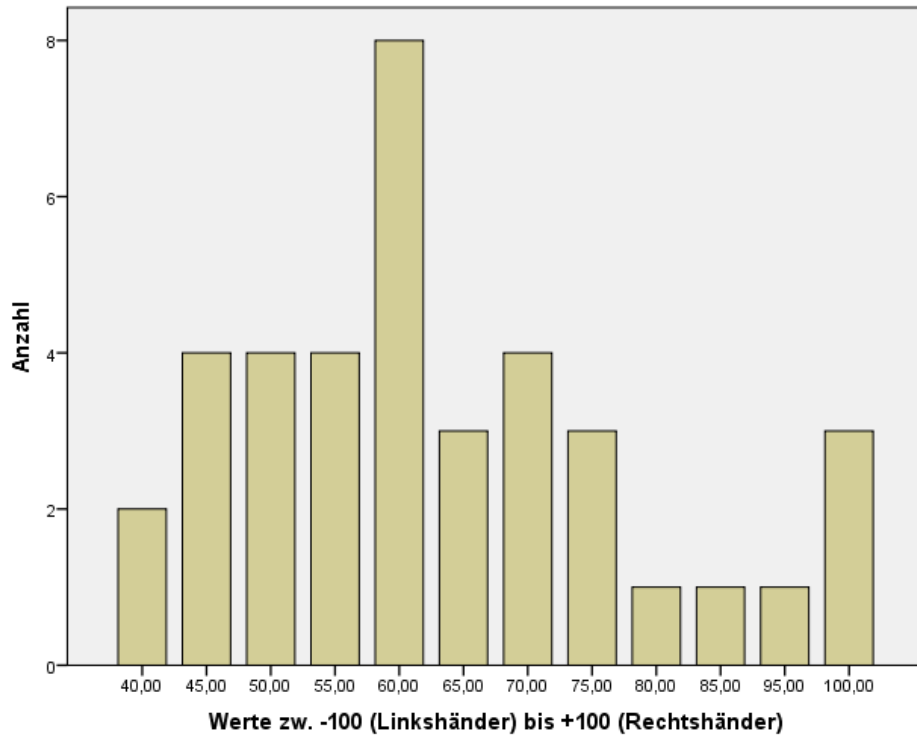
Insgesamt nahmen 39 Probanden an der Studie teil. Das Alter der Probanden lag dabei zwischen 18 und 31 Jahren (Mittelwert:  $23,71 \pm 3,30$  Jahre), die Größe zwischen 164 und 196 cm (Mittelwert:  $181,92 \pm 6,75$  cm), das Gewicht zwischen 57 und 100 kg (Mittelwert:  $76,88 \pm 8,24$  kg).

**Tab. 2:** Alter, Körpergröße und Gewicht der Probanden

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter in Jahren	38	18	31	23,71	3,295
Größe in cm	38	164	196	181,92	6,752
Gewicht in kg	37	57	100	76,88	8,244

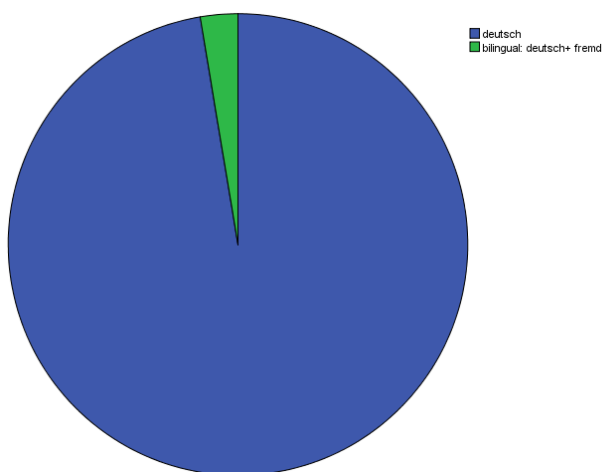
Die Probanden waren alle Rechtshänder, gemessen anhand eines Händigkeitfragebogens (siehe Anhang), bei dem Punktwerte zwischen -100 (Linkshänder) bis +100 (Rechtshänder) vergeben wurden mit einem deutlichen Maximum bei +60 (n=8).

#### 4. Ergebnisse

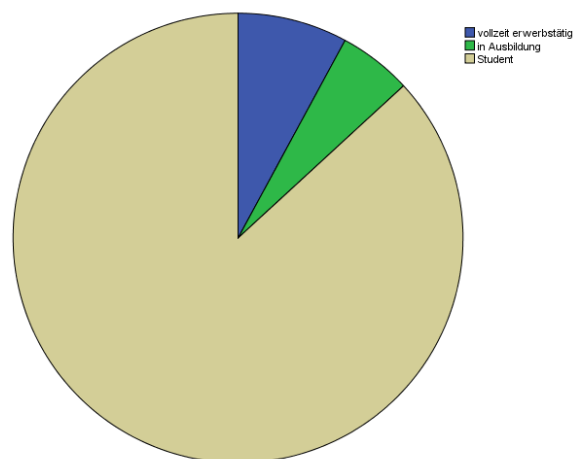


**Abb. 11:** Verteilung der Händigkeit der Probanden

Fast alle Probanden sprachen Deutsch als Muttersprache, ein Proband war bilingual (deutsch und Fremdsprache). 34 Probanden waren Studenten, 3 voll erwerbstätig, 2 in Ausbildung.



**Abb. 12:** Verteilung der Sprache der Probanden



**Abb. 13:** Verteilung der Beschäftigung der Probanden

## **4.2. Korrelationen und multiple Regressionen**

### **4.2.1. Zusammenhang [123I] FP-CIT SPECT mit neurophysiologischen Parametern**

#### **4.2.1.a. Zusammenhang [123I] FP-CIT SPECT mit Versuchen der Manumotorik**

Bei der Untersuchung der DAT-Dichte im Striatum und den Versuchen der Manumotorik mittels bivariater Pearson Korrelation fanden sich in Versuch 8 (Kreise mit der nicht dominanten Hand) zwei signifikante Korrelationen.

Es wurde die DAT-Dichte im rechten und linken Caudatum und im rechten und linken Putamen untersucht. Außerdem wurde die Manumotorik - nach Versuchen getrennt - hinsichtlich der Parameter Frequenz, Richtungswechsel der Geschwindigkeit (NIV), Richtungswechsel der Beschleunigung (NIA), mittlere Segmentlänge, mittlere Maximalgeschwindigkeit, Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit und mittlere Segmentlänge untersucht.

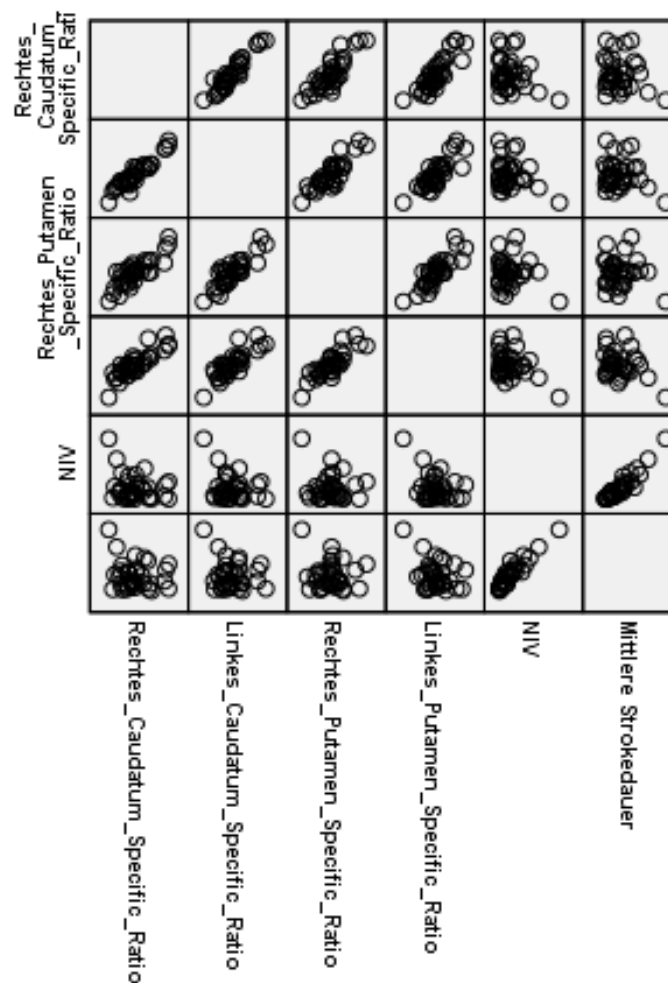
Die DAT-Dichten aus den einzelnen Bereichen wurden jeweils mittels bivariater Pearson Korrelation mit den einzelnen Parametern der 8 Versuche der Manumotorik korreliert. Es traten bei keinem Versuch signifikante Korrelationen auf. Lediglich bei Versuch 8 der Manumotorik (Kreise mit der nicht dominanten Hand) traten zwei signifikante Korrelationen auf: linkes Putamen mit NIV ( $r = -.395$ ,  $p < .05$ ) und mittlerer Segmentdauer ( $r = -.343$ ,  $p < .05$ ).

#### 4. Ergebnisse

**Tab. 3:** Korrelation DAT mit Manumotorik Versuch 8

		Rechtes Caudatum (Specific Ratio)	Linkes Caudatum (Specific Ratio)	Rechtes Putamen (Specific Ratio)	Linkes Putamen (Specific Ratio)
NIV	Korrelation nach Pearson	-,276	-,283	-,152	-,395**
	Signifikanz (2-seitig)	,109	,100	,384	,019
	N	35	35	35	35
Mittlere Segment-dauer	Korrelation nach Pearson	-,188	-,215	-,123	-,343**
	Signifikanz (2-seitig)	,279	,214	,481	,044
	N	35	35	35	35

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 14:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) der DAT getrennt nach Anatomie und den Parametern der Manumotorik von Versuch 8

Die signifikanten Ergebnisse aus der bivariaten Pearson Korrelation wurden daraufhin mittels multipler Regression genauer analysiert. Dabei wurden die Parameter der Manumotorik als abhängige Variablen und die Dopamintransporterverfügbarkeit als Prädiktor Variablen mittels der Enter ("forced Entry") Methode eingefügt.

Dabei zeigte sich die Dopamintransporterdichte als signifikanter Prädiktor für die NIV ( $R^2 = 31,3\%$ ), wobei die Dopamintransporterdichte im rechten Putamen positiv ( $\beta = 3.87$ ,  $p = 0.20$ ) und im linken Putamen negativ ( $\beta = -4.06$ ,  $p = 0.07$ ) mit der NIV in Beziehung standen.

#### 4. Ergebnisse

**Tab. 4:** Modellzusammenfassung<sup>b</sup>

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,559 <sup>a</sup>	,313	,221	,99046

a. Einflußvariablen : (Konstante), Linkes\_Putamen\_Specific\_Ratio, Linkes\_Caudatum\_Specific\_Ratio, Rechtes\_Putamen\_Specific\_Ratio, Rechtes\_Caudatum\_Specific\_Ratio

b. Abhängige Variable: NIV

**Tab. 5:** ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	13,386	4	3,346	3,411	,021 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	29,430	30	,981		
	Gesamt	42,816	34			

a. Abhängige Variable: NIV

b. Einflußvariablen : (Konstante), Linkes\_Putamen\_Specific\_Ratio, Linkes\_Caudatum\_Specific\_Ratio, Rechtes\_Putamen\_Specific\_Ratio, Rechtes\_Caudatum\_Specific\_Ratio

#### 4. Ergebnisse

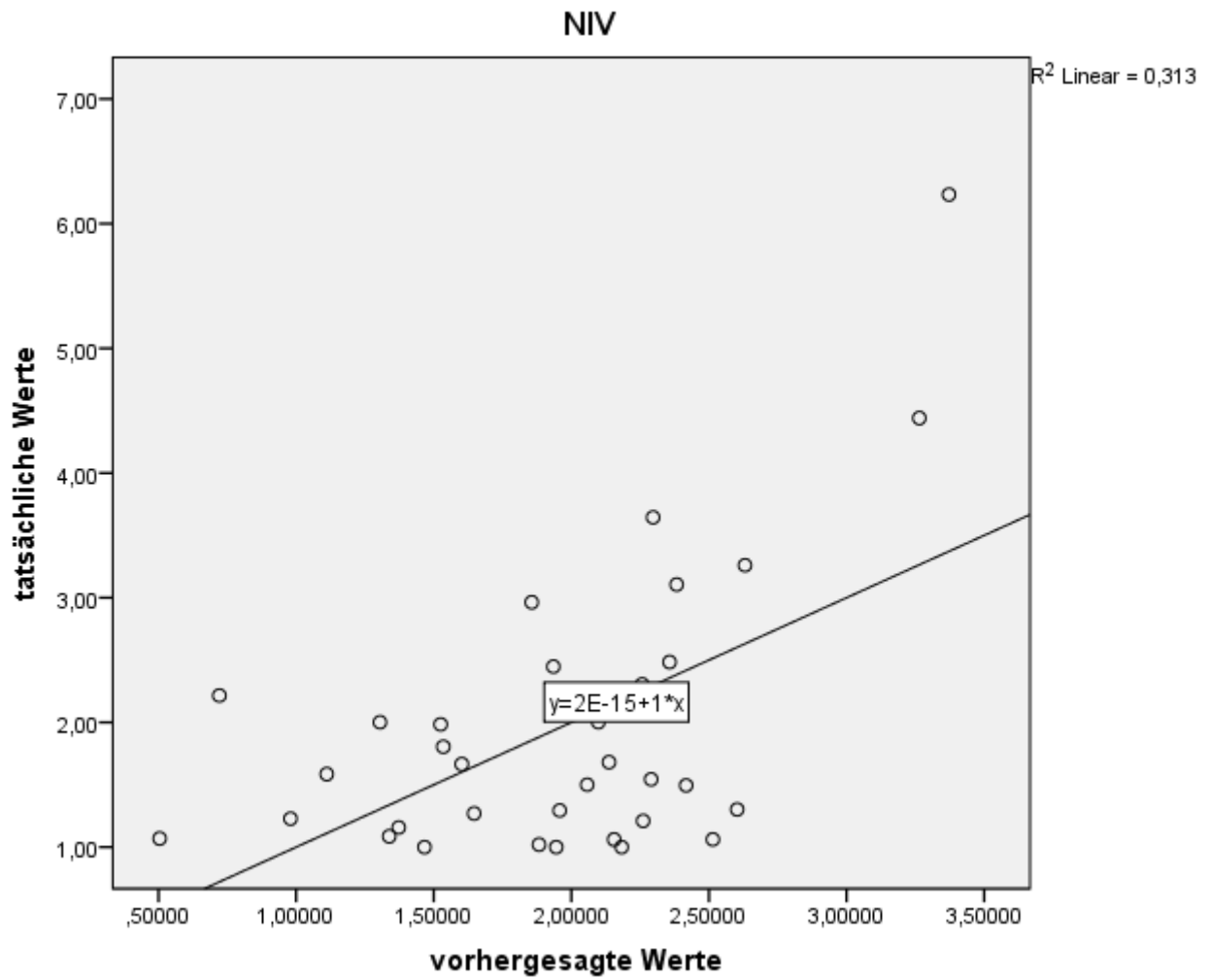
**Tab. 6:** Koeffizienten<sup>a</sup>

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	5,500	2,033		2,706	,011
	Rechtes_Caudatum_Specific_Ratio	1,180	1,706	,360	,692	,494
	Linkes_Caudatum_Specific_Ratio	-2,043	1,951	-,545	-1,047	,303
	Rechtes_Putamen_Specific_Ratio	3,872	1,578	,856	2,454	,020
	Linkes_Putamen_Specific_Ratio	-4,059	1,403	-,980	-2,892	,007

a. Abhängige Variable: NIV



#### 4. Ergebnisse



**Abb. 15:** Streudiagramm der (unstandardisierten) vorhergesagten Werte und den tatsächlichen Werten (NIV)

#### 4. Ergebnisse

Außerdem zeigte sich die Dopamintransporterdichte als signifikanter Prädiktor für die mittlere Strokedauer ( $R^2 = 26,4\%$ ), wobei die Dopamintransporterdichte im linken Putamen negativ ( $\beta = -577.80$ ,  $p = 0.08$ ) mit der mittleren Segmentdauer in Beziehung stand.

**Tab. 7:** Modellzusammenfassung<sup>b</sup>

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,514 <sup>a</sup>	,264	,166	143,19072

a. Einflußvariablen : (Konstante), Linkes\_Putamen\_Specific\_Ratio, Linkes\_Caudatum\_Specific\_Ratio, Rechtes\_Putamen\_Specific\_Ratio, Rechtes\_Caudatum\_Specific\_Ratio

b. Abhängige Variable: mittlere\_Segmentdauer

**Tab. 8:** ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	220497,467	4	55124,367	2,689	,050 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	615107,456	30	20503,582		
	Gesamt	835604,923	34			

a. Abhängige Variable: mittlere\_Segmentdauer

b. Einflußvariablen : (Konstante), Linkes\_Putamen\_Specific\_Ratio, Linkes\_Caudatum\_Specific\_Ratio, Rechtes\_Putamen\_Specific\_Ratio, Rechtes\_Caudatum\_Specific\_Ratio

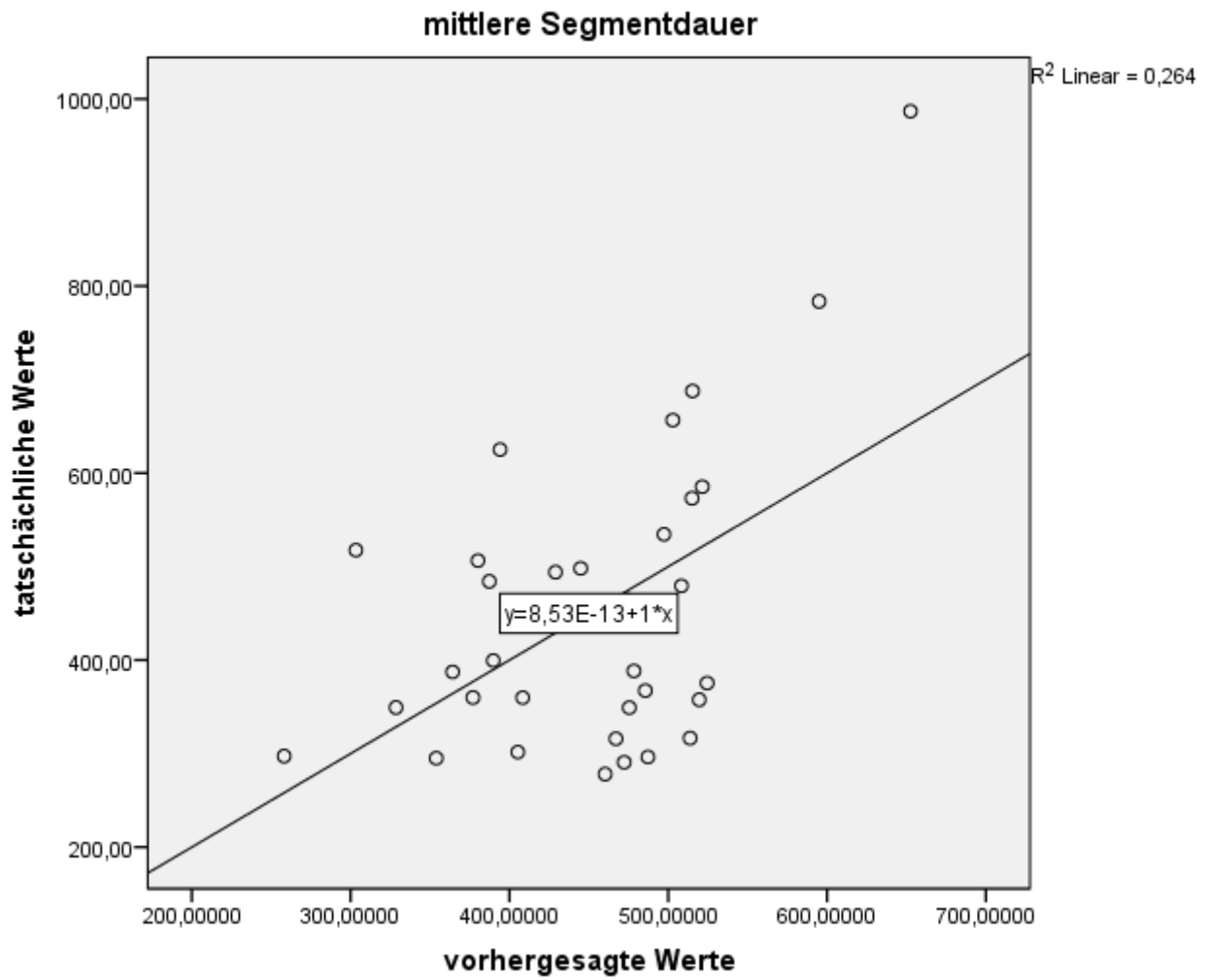
#### 4. Ergebnisse

**Tab. 9:** Koeffizienten<sup>a</sup>

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	921,340	293,858		3,135	,004
Rechtes_Caudatum_Specific_Ratio	295,479	246,571	,645	1,198	,240
Linkes_Caudatum_Specific_Ratio	-316,159	282,062	-,604	-1,121	,271
Rechtes_Putamen_Specific_Ratio	447,774	228,081	,709	1,963	,059
Linkes_Putamen_Specific_Ratio	-577,795	202,887	-,999	-2,848	,008

a. Abhängige Variable: mittlere\_Segmentdauer

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 16:** Streudiagramm der (unstandardisierten) vorhergesagten Werte und den tatsächlichen Werten (mittlere Segmentdauer)

#### 4. Ergebnisse

##### 4.2.1.b. Zusammenhang [123I] FP-CIT SPECT mit P300

Bei der Untersuchung der DAT-Dichte im Striatum und den ereigniskorrelierten Potentialen P300 mittels bivariater Pearson Korrelation fanden sich in den Elektroden Fz, Cz und Pz keine signifikanten Korrelationen.

Es wurde die DAT-Dichte im rechten und linken Caudatum und im rechten und linken Putamen untersucht.

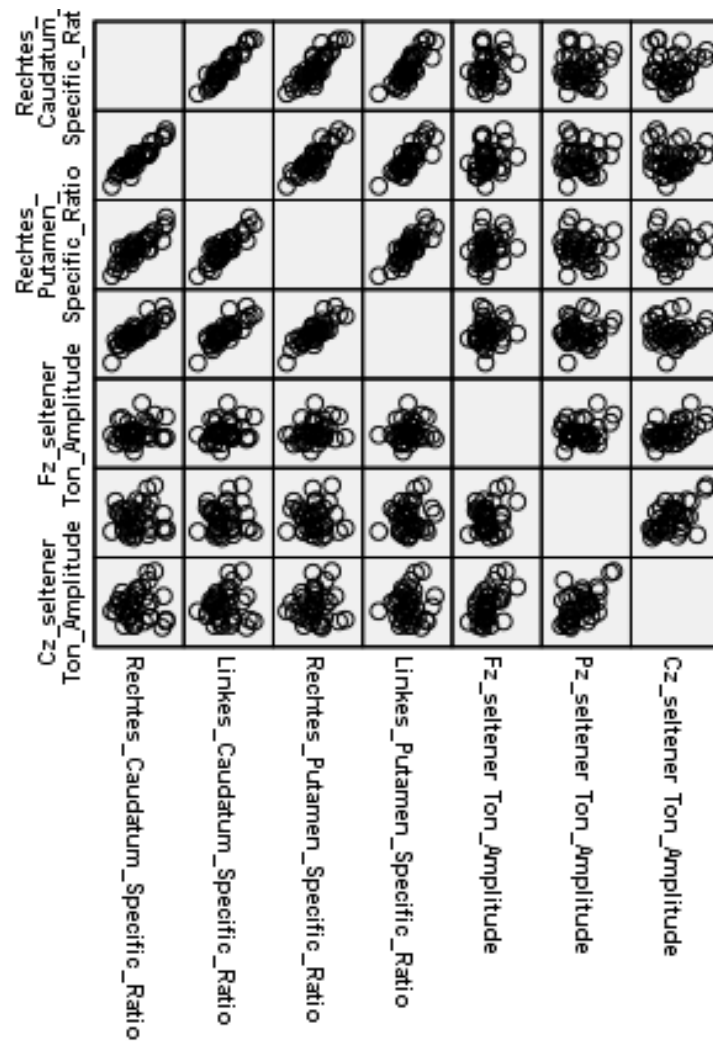
Außerdem wurden die ereigniskorrelierten Potentialen P300 nach Elektroden getrennt (Fz, Cz, Pz) hinsichtlich Latenz und Amplitude untersucht.

Die DAT-Dichten aus den einzelnen Bereichen wurden jeweils mittels bivariater Pearson Korrelation mit den einzelnen Elektroden der EEG Aufzeichnung korreliert.

**Tab. 10:** Korrelation DAT mit P300 Amplituden

		Rechtes_Caudatum_Specific_Ratio	Linkes_Caudatum_Specific_Ratio	Rechtes_Putamen_Specific_Ratio	Linkes_Putamen_Specific_Ratio
Fz_seltener Ton_Amplitude	Korrelation nach				
	Pearson	,198	,246	,254	,126
	Signifikanz (2-seitig)	,233	,137	,123	,452
N		38	38	38	38
Pz_seltener Ton_Amplitude	Korrelation nach				
	Pearson	,044	,045	-,042	,119
	Signifikanz (2-seitig)	,793	,790	,801	,476
N		38	38	38	38
Cz_seltener Ton_Amplitude	Korrelation nach				
	Pearson	,064	,046	,055	,056
	Signifikanz (2-seitig)	,704	,785	,745	,740
N		38	38	38	38

#### 4. Ergebnisse



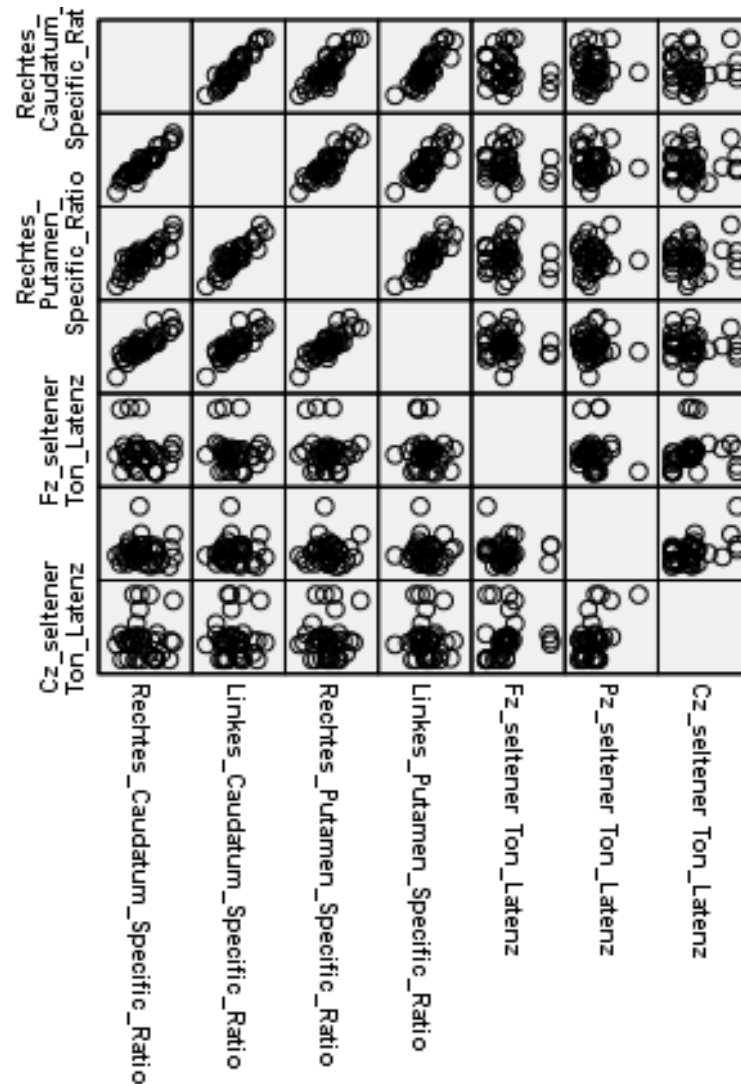
**Abb. 17:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) der DAT getrennt nach Anatomie und den Amplituden der P300 getrennt nach Ableitungen

#### 4. Ergebnisse

**Tab. 11:** Korrelation DAT mit P300 Latenzen

		Rechtes_Caudatum_Specific_Ratio	Linkes_Caudatum_Specific_Ratio	Rechtes_Putamen_Specific_Ratio	Linkes_Putamen_Specific_Ratio
Fz_seltener Ton_Latenz	Korrelation nach				
	Pearson	-,227	-,151	-,122	-,097
	Signifikanz (2-seitig)	,170	,366	,465	,563
N		38	38	38	38
Pz_seltener Ton_Latenz	Korrelation nach				
	Pearson	,007	,015	,044	-,007
	Signifikanz (2-seitig)	,968	,930	,791	,968
N		38	38	38	38
Cz_seltener Ton_Latenz	Korrelation nach				
	Pearson	,005	,028	,071	-,080
	Signifikanz (2-seitig)	,974	,866	,672	,634
N		38	38	38	38

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 18:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) der DAT getrennt nach Anatomie und den Latenzen der P300 getrennt nach Ableitungen

Die Parameter wurden daraufhin mittels multipler Regression genauer analysiert. Dabei wurden die Parameter der P300 (jeweils getrennt für Amplitude und Latenz) als abhängige Variablen und die Dopamintransporter Verfügbarkeit als Prädiktor Variablen mittels der Enter ("forced Entry") Methode eingefügt.

Es ergaben sich hierbei keine signifikanten Ergebnisse.



#### 4.2.1.c. Zusammenhang [123I] FP-CIT SPECT mit Reaktionszeit

Bei der Untersuchung der DAT-Dichte im Striatum und der Reaktionszeit zwischen seltenem Ton und Drücken des Knopfes fanden sich signifikante Korrelationen.

Es wurde die DAT-Dichte im rechten und linken Caudatum und im rechten und linken Putamen untersucht.

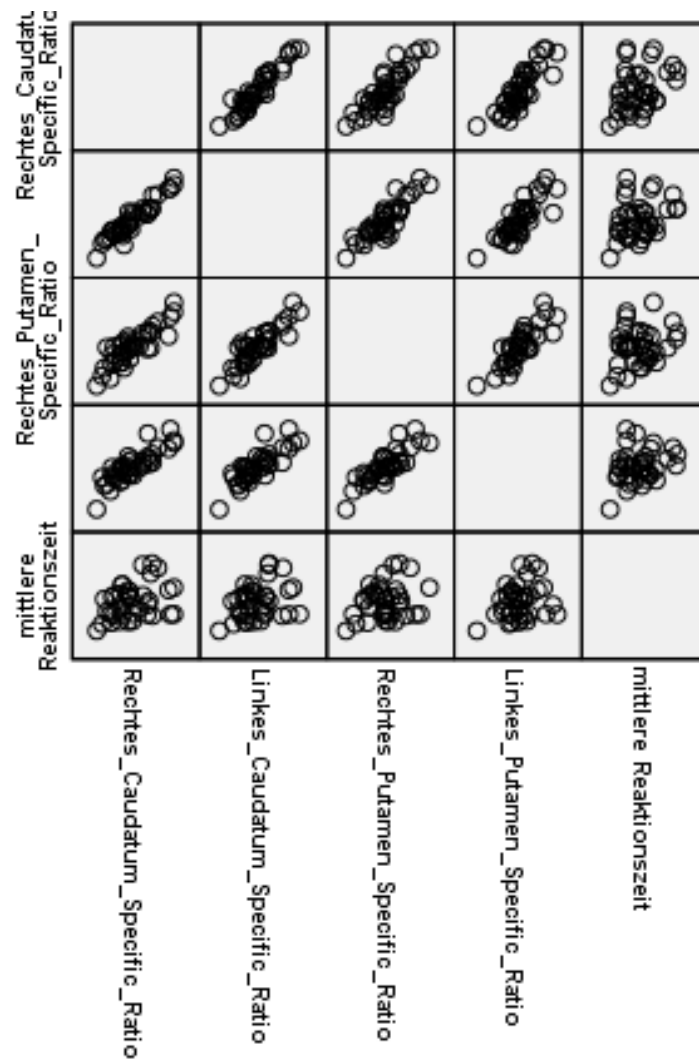
Außerdem wurde die Reaktionszeit zwischen den seltenen Tönen, die bei der P300 EEG-Ableitung mittels Kopfhörer vorgespielt wurden, und dem Drücken der Kontrolltaste gemessen. Es wurde jeweils die Durchschnittsreaktionszeit der einzelnen Probanden aus 142 Tastendrücken ermittelt.

Die DAT-Dichten aus den einzelnen Bereichen wurden jeweils mittels bivariater Pearson Korrelation mit den Durchschnittsreaktionszeiten der einzelnen Probanden korreliert. Es ergab sich eine signifikante Korrelation im rechten Caudatum ( $r = .359$ ,  $p < .05$ ) und im linken Caudatum ( $r = .321$ ,  $p < .05$ ) mit der Durchschnittsreaktionszeit.

**Tab. 12:** Korrelation DAT mit Reaktionszeit

		Rechtes_Caudatum_Specific_Ratio	Linkes_Caudatum_Specific_Ratio	Rechtes_Putamen_Specific_Ratio	Linkes_Putamen_Specific_Ratio
Mittlere Reaktionszeit	Korrelation nach Pearson	,359*	,321*	,258	,270
	Signifikanz (2-seitig)	,027	,049	,118	,101
	N	38	38	38	38

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 19:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) der DAT getrennt nach Anatomie und der mittleren Reaktionszeit

Die Parameter wurden daraufhin mittels multipler Regression genauer analysiert. Dabei wurden der Parameter Reaktionszeit als abhängige Variablen und die Dopamintransporterverfügbarkeit als Prädiktor Variablen mittels der Enter ("forced Entry") Methode eingefügt.

Es ergaben sich hierbei keine signifikanten Ergebnisse.

## **4.2.2. Korrelation der neurophysiologischen Parameter untereinander**

### **4.2.2.a. Korrelation P300 mit Versuchen der Manumotorik**

Bei der Untersuchung der ereigniskorrelierten Potentiale P300 und den Versuchen der Manumotorik mittels bivariater Pearson Korrelation fanden sich auffallend häufig signifikante und sehr signifikante Korrelationen.

Es wurden die ereigniskorrelierten Potentialen P300 nach Elektroden getrennt (Fz, Cz, Pz) hinsichtlich Latenz und Amplitude untersucht.

Außerdem wurde die Manumotorik - nach Versuchen getrennt - hinsichtlich der Parameter Frequenz, Richtungswechsel der Geschwindigkeit (NIV), Richtungswechsel der Beschleunigung (NIA), mittlere Segmentlänge, mittlere Maximalgeschwindigkeit, Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit und mittlere Segmentlänge untersucht.

Die einzelnen Elektroden der P300 EEG-Aufzeichnung wurden jeweils mittels bivariater Pearson Korrelation mit den einzelnen Parametern der 8 Versuche der Manumotorik korreliert.

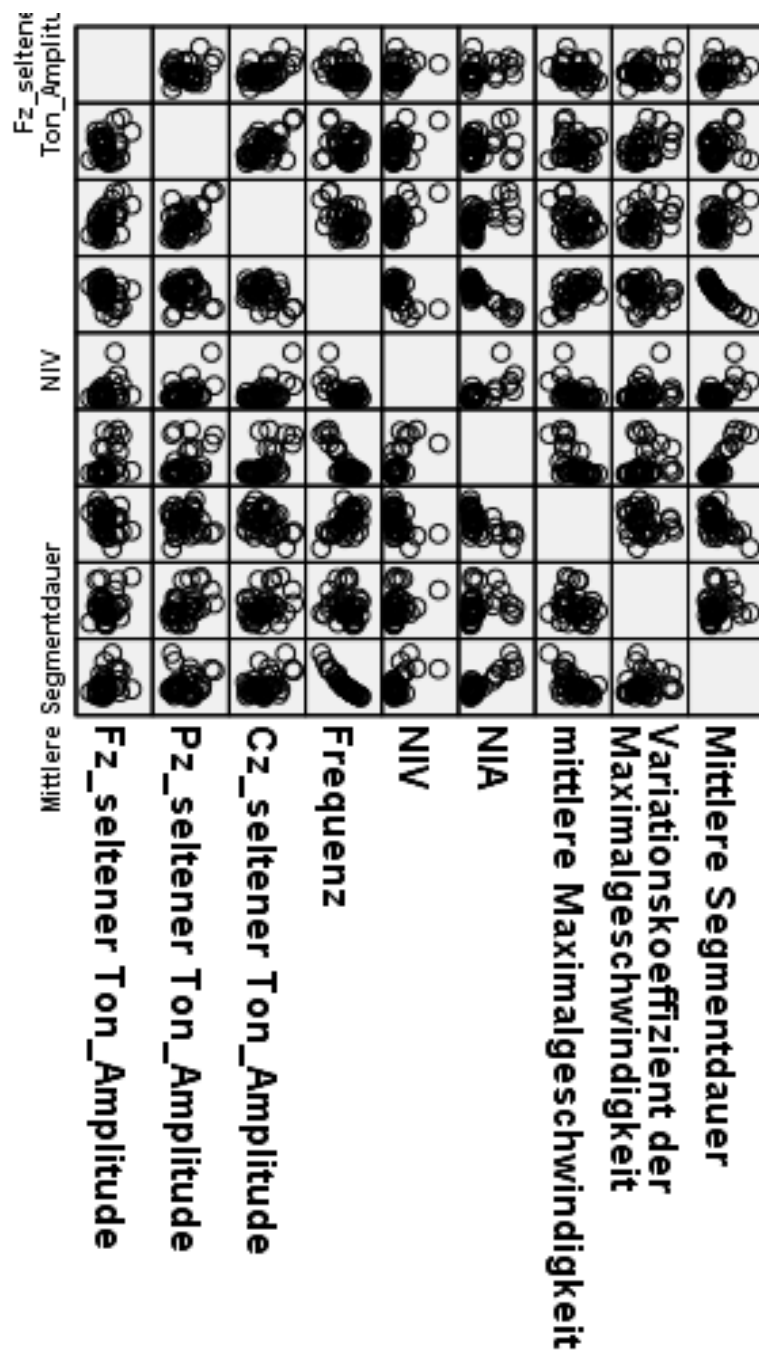
Bei Versuch 1 (Kreise mit dominanter Hand) der Manumotorik ergaben sich signifikante und sehr signifikante Korrelationen mit mehreren Elektroden der P300 EEG-Ableitung: Fz Amplitude mit Frequenz ( $r = -.360$ ,  $p < .05$ ) und NIA ( $r = .380$ ,  $p < .05$ ) und mittlerer Segmentdauer ( $r = .324$ ,  $p < .05$ ), Cz Amplitude mit Frequenz ( $r = -.451$ ,  $p < .01$ ) und NIV ( $r = .551$ ,  $p < .01$ ) und NIA ( $r = .567$ ,  $p < .01$ ) und mittlere Maximalgeschwindigkeit ( $r = -.383$ ,  $p < .05$ ) und mittlere Segmentlänge ( $r = .479$ ,  $p < .01$ ), Pz Latenz mit Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit ( $r = -.345$ ,  $p < .05$ ), Pz Amplitude mit NIV ( $r = .439$ ,  $p < .01$ ) und Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit ( $r = .463$ ,  $p < .01$ ).

#### 4. Ergebnisse

**Tab. 13:** Korrelation P300 Amplituden mit der Manumotorik Versuch 1

		Fz_seltener Ton_Amplitude	Cz_seltener Ton_Amplitude	Pz_seltener Ton_Amplitude
Frequenz	Korrelation nach Pearson	-,360*	-,451**	-,144
	Signifikanz (2-seitig)	,026	,004	,390
	N	38	38	38
NIV	Korrelation nach Pearson	,309	,551**	,439**
	Signifikanz (2-seitig)	,059	,000	,006
	N	38	38	38
NIA	Korrelation nach Pearson	,380*	,567**	,255
	Signifikanz (2-seitig)	,019	,000	,123
	N	38	38	38
Mittlere Maximalgeschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	-,297	-,383*	-,057
	Signifikanz (2-seitig)	,070	,018	,735
	N	38	38	38
Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	,227	,307	,463**
	Signifikanz (2-seitig)	,170	,061	,003
	N	38	38	38
Mittlere Segmentdauer	Korrelation nach Pearson	,324*	,479**	,130
	Signifikanz (2-seitig)	,048	,002	,435
	N	38	38	38

#### 4. Ergebnisse

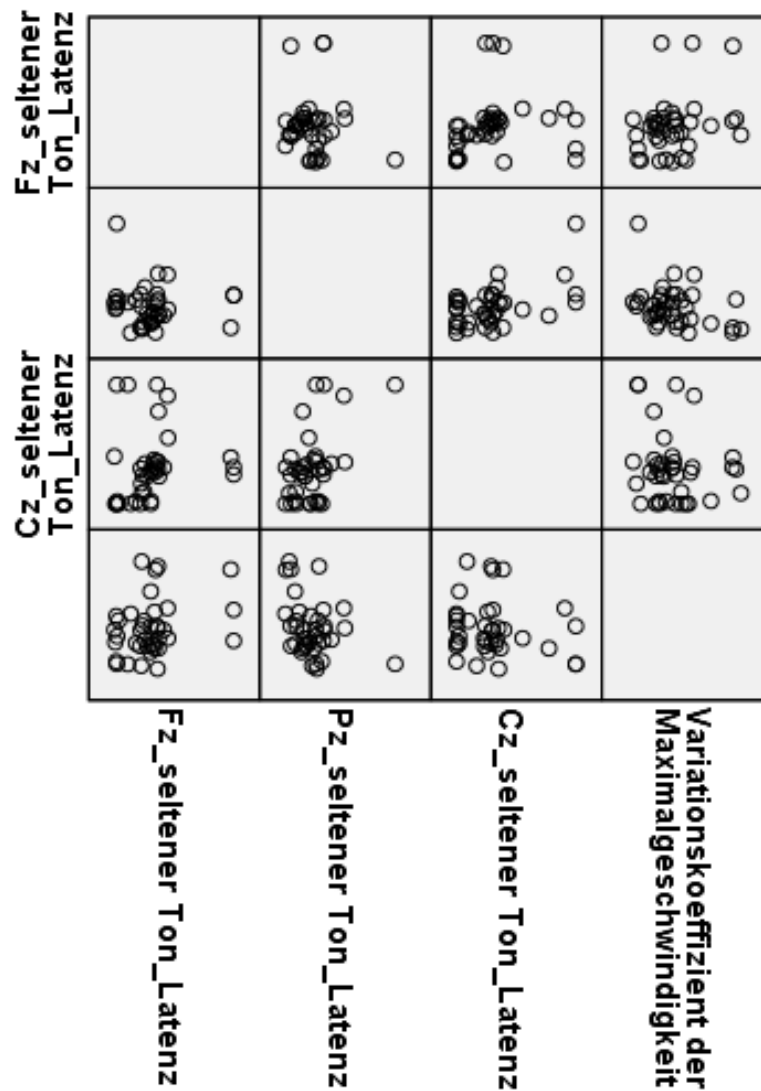


**Abb. 20:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Amplituden und den Parametern der Manumotorik Versuch 1

#### 4. Ergebnisse

**Tab. 14:** Korrelation P300 Latenzen mit der Manumotorik Versuch 1

		Fz_seltener Ton_ Latenz	Cz_ seltener Ton_ Latenz	Pz_ seltener Ton_ Latenz
Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	,296	-,172	-,345*
	Signifikanz (2-seitig)	,071	,303	,034
	N	38	38	38



**Abb. 21:** Matrixstreuendiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Latenzen und den Parametern der Manumotorik Versuch 1

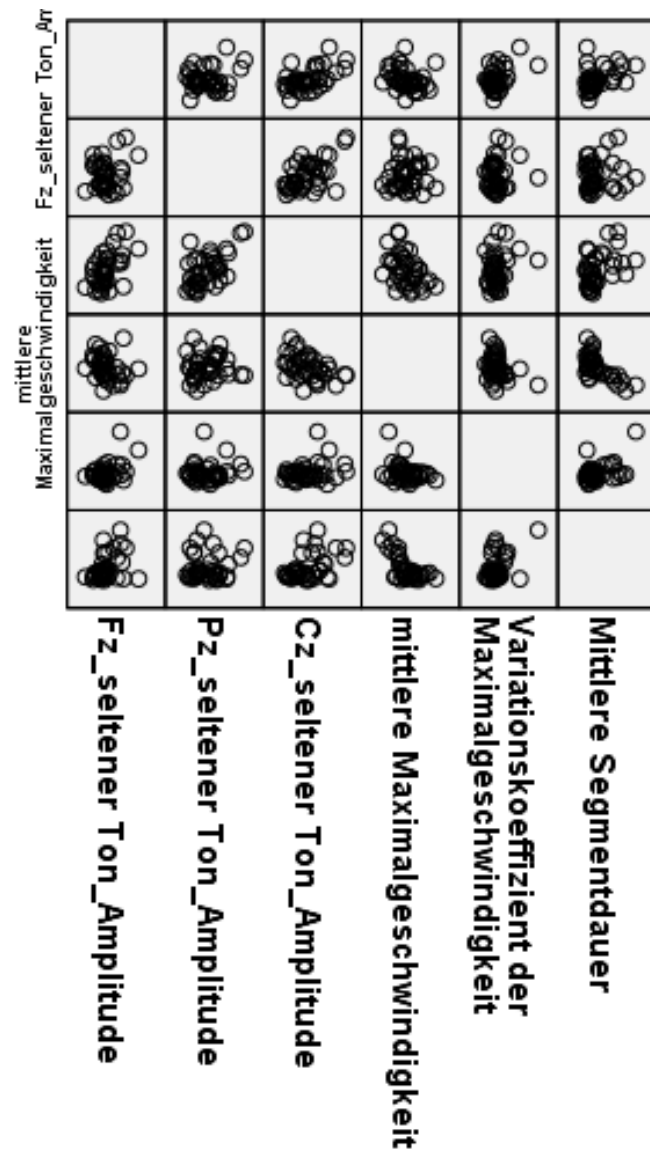
#### 4. Ergebnisse

Bei Versuch 2 (Kreise mit der dominanten Hand mit Zählgerät) der Manumotorik ergaben sich signifikante und sehr signifikante Korrelationen mit mehreren Elektroden der P300 EEG-Ableitung: Fz Amplitude mit Frequenz ( $r = -.332$ ,  $p < .05$ ) und NIA ( $r = .393$ ,  $p < .05$ ) und Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit ( $r = .465$ ,  $p < .01$ ) und mittlere Segmentdauer ( $r = .371$ ,  $p < .05$ ), Cz Amplitude mit Frequenz ( $r = -.454$ ,  $p < .01$ ) und NIA ( $r = .436$ ,  $p < .01$ ) und mittlere Maximalgeschwindigkeit ( $r = -.428$ ,  $p < .01$ ) und mittlere Segmentdauer ( $r = .449$ ,  $p < .01$ ).

**Tab. 15:** Korrelation P300 Amplituden mit der Manumotorik

		Fz_seltener Ton_Amplitude	Cz_seltener Ton_Amplitude	Pz_seltener Ton_Amplitude
Frequenz	Korrelation nach Pearson	-,332*	-,454**	-,094
	Signifikanz (2-seitig)	,042	,004	,574
	N	38	38	38
NIA	Korrelation nach Pearson	,393*	,436**	,187
	Signifikanz (2-seitig)	,015	,006	,262
	N	38	38	38
Mittlere Maximalgeschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	-,230	-,428**	,028
	Signifikanz (2-seitig)	,164	,007	,869
	N	38	38	38
Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	,465**	,256	,102
	Signifikanz (2-seitig)	,003	,121	,540
	N	38	38	38
Mittlere Segmentdauer	Korrelation nach Pearson	,371*	,449**	,086
	Signifikanz (2-seitig)	,022	,005	,608
	N	38	38	38

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 22:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Amplituden und den Parametern der Manumotorik Versuch 2



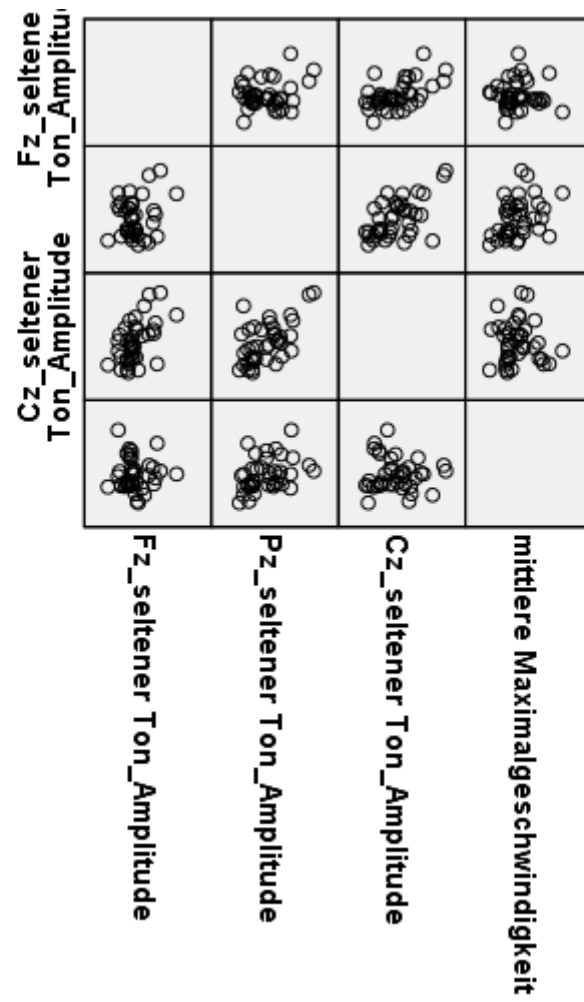
#### 4. Ergebnisse

Bei Versuch 3 (Satz schreiben) der Manumotorik ergaben sich signifikante und eine sehr signifikante Korrelation mit mehreren Elektroden der P300 EEG-Ableitung: Fz Latenz mit Frequenz ( $r = -.368$ ,  $p < .05$ ) und NIV ( $r = .425$ ,  $p < .01$ ) und NIA ( $r = .374$ ,  $p < .05$ ) und mittlere Segmentdauer ( $r = .393$ ,  $p < .05$ ), Pz Amplitude mit mittlere Maximalgeschwindigkeit ( $r = .373$ ,  $p < .05$ ).

**Tab. 16:** Korrelation P300 Amplituden mit der Manumotorik Versuch 3

		Fz_seltener Ton_Amplitude	Cz_seltener Ton_Amplitude	Pz_seltener Ton_Amplitude
Mittlere Maximalgeschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	-,002	-,047	,373*
	Signifikanz (2-seitig)	,992	,775	,019
	N	39	39	39

#### 4. Ergebnisse



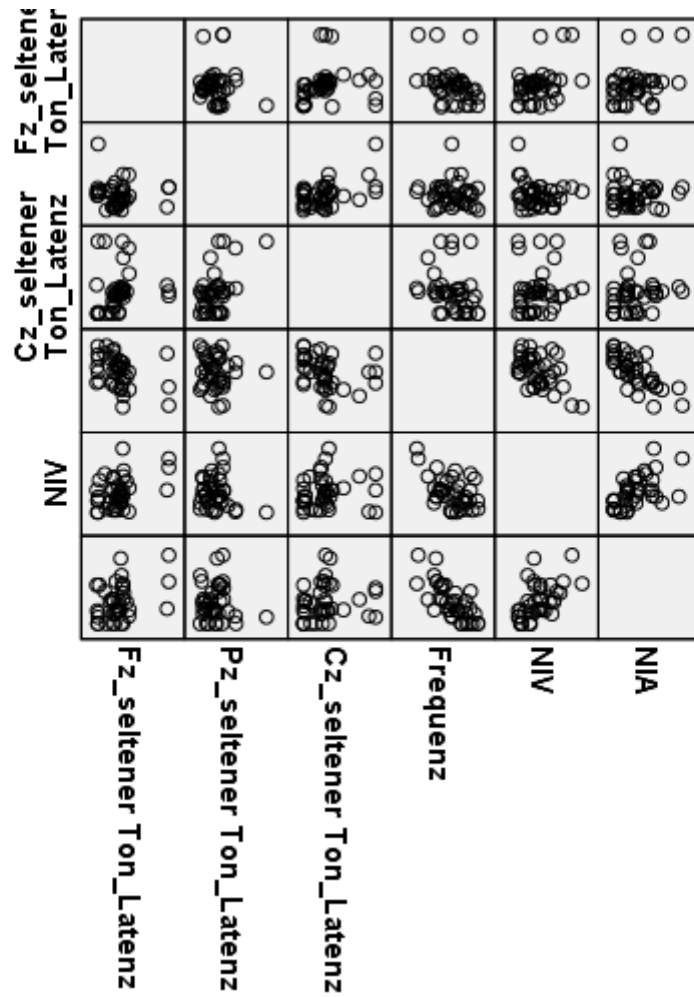
**Abb. 23:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Amplituden und den Parametern der Manumotorik Versuch 3

#### 4. Ergebnisse

**Tab. 17:** Korrelation P300 Latenzen mit der Manumotorik Versuch 3

		Fz_ seltener Ton Latenz	Cz_ seltener Ton Latenz	Pz_ seltener Ton Latenz
Frequenz	Korrelation nach Pearson	-,368*	-,275	-,090
	Signifikanz (2-seitig)	,021	,090	,585
	N	39	39	39
NIV	Korrelation nach Pearson	,425**	,105	-,162
	Signifikanz (2-seitig)	,007	,524	,324
	N	39	39	39
NIA	Korrelation nach Pearson	,374*	,147	-,053
	Signifikanz (2-seitig)	,019	,373	,747
	N	39	39	39

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 24:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Latenzen und den Parametern der Manumotorik Versuch 3

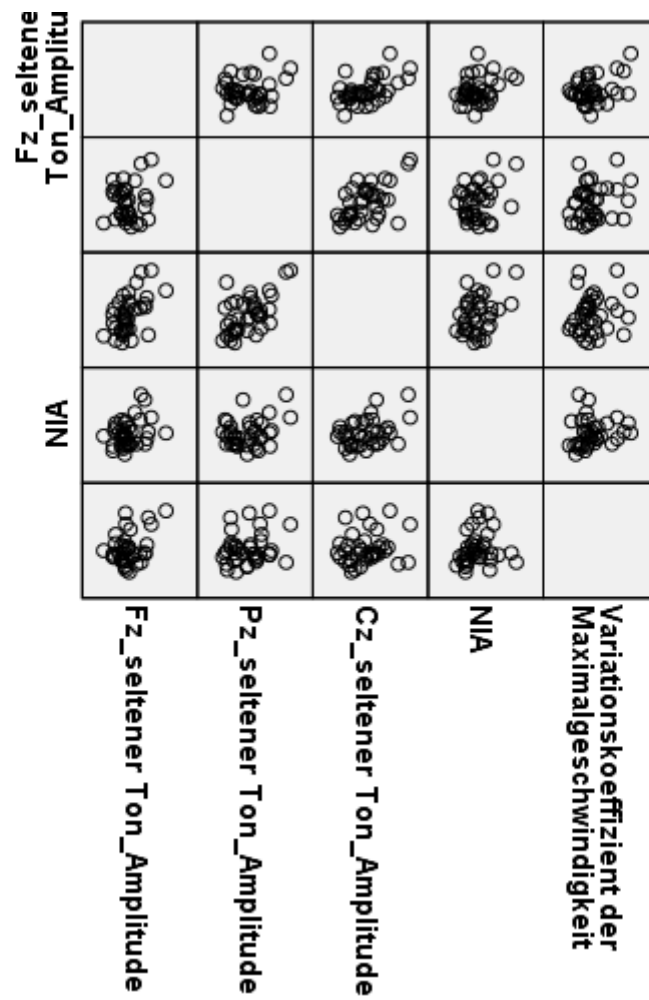
#### 4. Ergebnisse

Bei Versuch 4 (sehr kleine Buchstaben schreiben) der Manumotorik ergaben sich signifikante Korrelationen mit mehreren Elektroden der P300 EEG-Ableitung: Fz Amplitude mit Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit ( $r = .320$ ,  $p < .05$ ), Cz Amplitude mit NIA ( $r = .386$ ,  $p < .05$ ).

**Tab. 18:** Korrelation P300 Amplituden mit der Manumotorik Versuch 4

		Fz_seltener Ton_Amplitude	Cz_seltener Ton_Amplitude	Pz_seltener Ton_Amplitude
NIA	Korrelation nach Pearson	,309	,386*	,301
	Signifikanz (2-seitig)	,063	,018	,070
	N	37	37	37
Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	,320*	,134	,152
	Signifikanz (2-seitig)	,047	,415	,354
	N	39	39	39

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 25:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Amplituden und den Parametern der Manumotorik Versuch 4

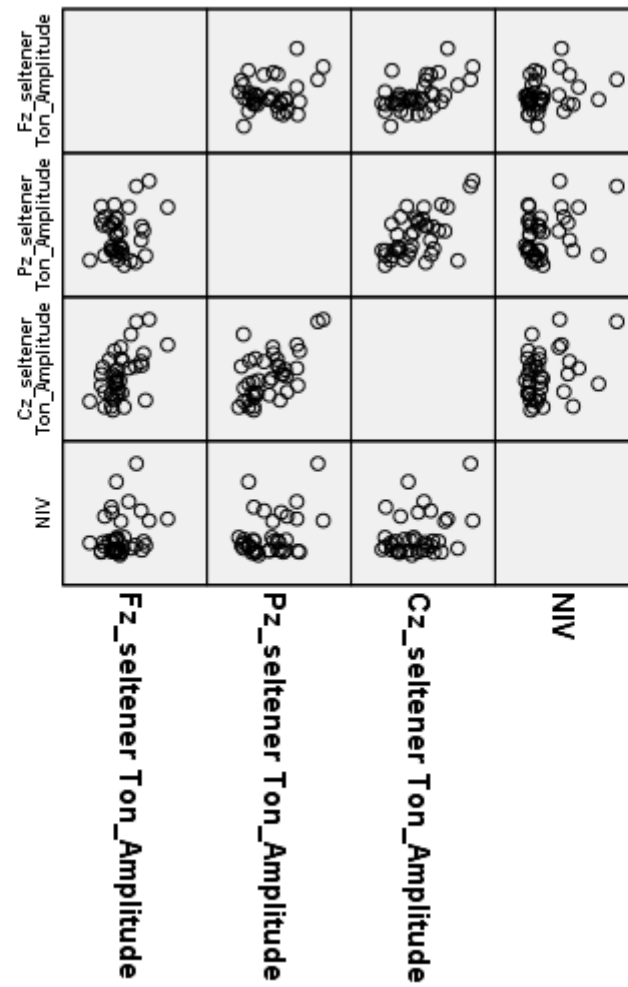
#### 4. Ergebnisse

Bei Versuch 5 (kleine Buchstaben schreiben) der Manumotorik ergaben sich signifikante und eine sehr signifikante Korrelation mit mehreren Elektroden der P300 EEG-Ableitung: Cz Amplitude mit NIV ( $r = .328$ ,  $p < .05$ ), Pz Amplitude mit NIV ( $r = .347$ ,  $p < .05$ ).

**Tab. 19:** Korrelation P300 Amplituden mit der Manumotorik Versuch 5

		Fz_seltener Ton_Amplitude	Cz_seltener Ton_Amplitude	Pz_seltener Ton_Amplitude
NIV	Korrelation nach Pearson	,257	,328*	,347*
	Signifikanz (2-seitig)	,114	,041	,031
	N	39	39	39

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 26:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Amplituden und den Parametern der Manumotorik Versuch 5



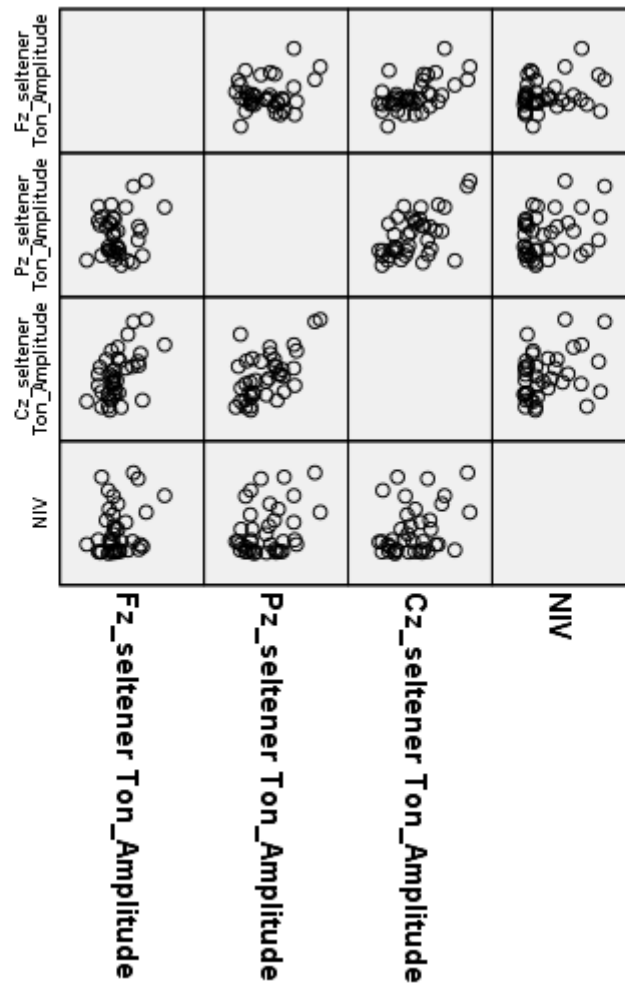
#### 4. Ergebnisse

Bei Versuch 6 (mittlere Buchstaben schreiben) der Manumotorik ergaben sich signifikante und eine sehr signifikante Korrelation mit mehreren Elektroden der P300 EEG-Ableitung: Cz Amplitude mit NIV ( $r = .317$ ,  $p < .05$ ), Pz Amplitude mit NIV ( $r = .329$ ,  $p < .05$ ).

**Tab. 20:** Korrelation P300 Amplituden mit der Manumotorik Versuch 6

		Fz_seltener Ton_Amplitude	Cz_seltener Ton_Amplitude	Pz_seltener Ton_Amplitude
NIV	Korrelation nach Pearson	,249	,317*	,329*
	Signifikanz (2-seitig)	,126	,049	,041
	N	39	39	39

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 27:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Amplituden und den Parametern der Manumotorik Versuch 6

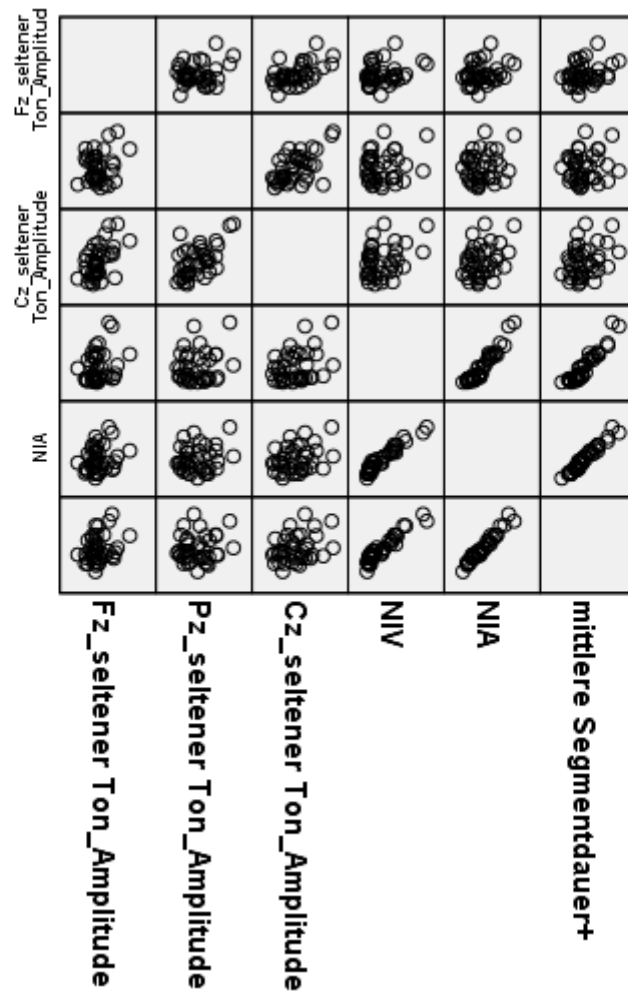
#### 4. Ergebnisse

Bei Versuch 7 (große Buchstaben schreiben) der Manumotorik ergaben sich signifikante Korrelationen mit mehreren Elektroden der P300 EEG-Ableitung: Fz Latenz mit Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit ( $r = .388$ ,  $p < .05$ ), Cz Latenz mit Frequenz ( $r = .367$ ,  $p < .05$ ) und Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit ( $r = .392$ ,  $p < .05$ ), Cz Amplitude mit NIV ( $r = .348$ ,  $p < .05$ ) und NIA ( $r = .327$ ,  $p < .05$ ) und mittlere Segmentdauer ( $r = .327$ ,  $p < .05$ ).

**Tab. 21:** Korrelation P300 Amplituden mit der Manumotorik Versuch 7

		Fz_seltener Ton_Amplitude	Cz_seltener Ton_Amplitude	Pz_seltener Ton_Amplitude
NIV	Korrelation nach Pearson	,268	,348*	,176
	Signifikanz (2-seitig)	,099	,030	,285
	N	39	39	39
NIA	Korrelation nach Pearson	,251	,327*	,178
	Signifikanz (2-seitig)	,124	,042	,277
	N	39	39	39
Mittlere Segmentdauer	Korrelation nach Pearson	,288	,327*	,149
	Signifikanz (2-seitig)	,075	,042	,367
	N	39	39	39

#### 4. Ergebnisse



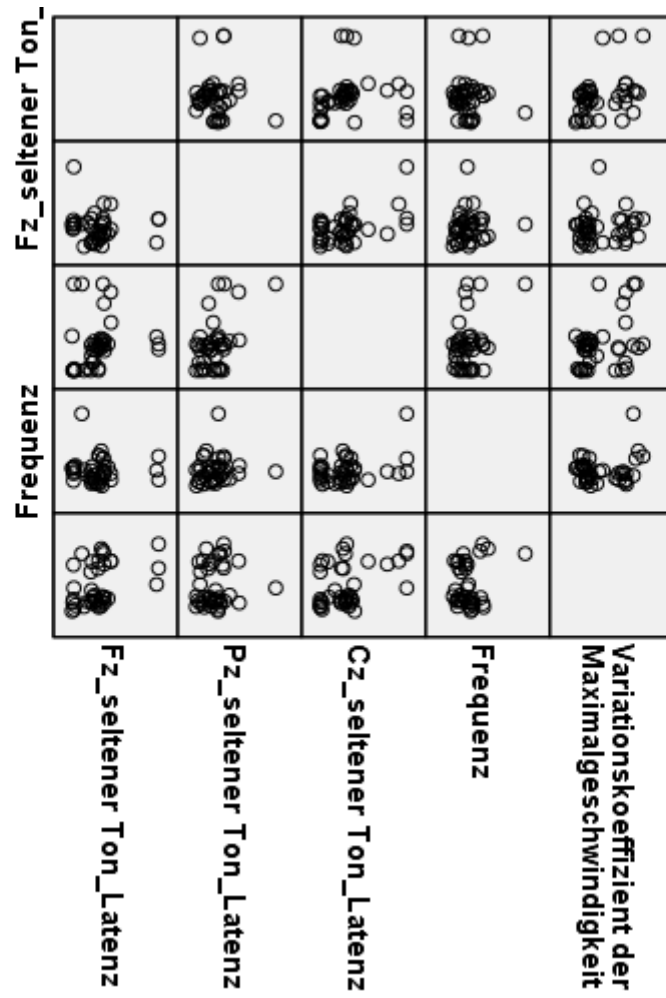
**Abb. 28:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Amplituden und den Parametern der Manumotorik Versuch 7

#### 4. Ergebnisse

**Tab. 22:** Korrelation P300 Latenzen mit der Manumotorik Versuch 7

		Fz_seltener Ton_Latenz	Cz_ seltener Ton_Latenz	Pz_ seltener Ton_Latenz
Frequenz	Korrelation nach Pearson	-,029	,367*	,099
	Signifikanz (2-seitig)	,861	,022	,547
	N	39	39	39
Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	,388*	,392*	,091
	Signifikanz (2-seitig)	,015	,014	,583
	N	39	39	39

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 29:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Latenzen und den Parametern der Manumotorik Versuch 7

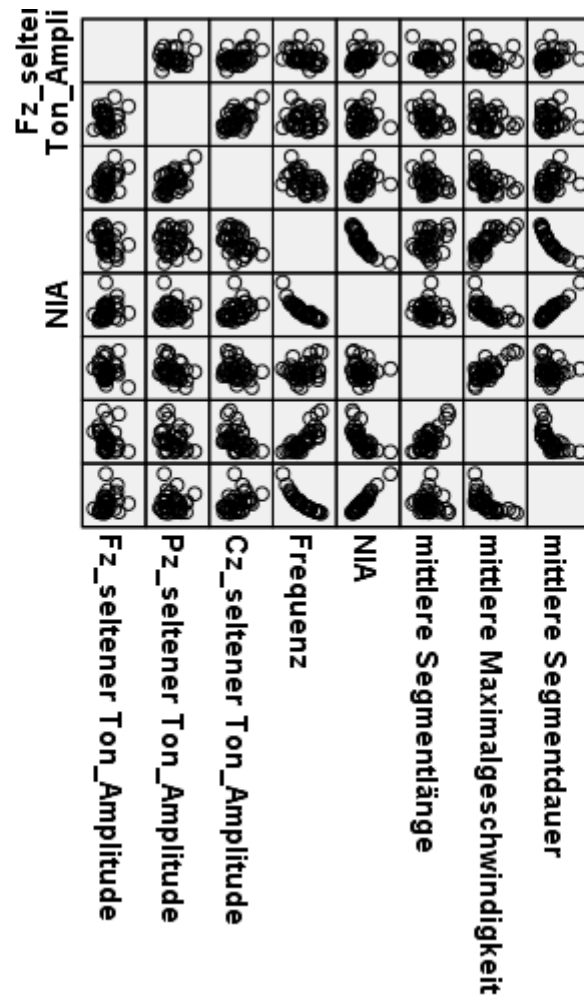
#### 4. Ergebnisse

Bei Versuch 8 (Kreise mit der nicht dominanten Hand) der Manumotorik ergaben sich signifikante und sehr signifikante Korrelationen mit mehreren Elektroden der P300 EEG-Ableitung: Fz Amplitude mit Frequenz ( $r = -.342$ ,  $p < .05$ ), Cz Amplitude mit Frequenz ( $r = -.478$ ,  $p < .01$ ) und NIA ( $r = .369$ ,  $p < .05$ ), mittlere Maximalgeschwindigkeit ( $r = -.466$ ,  $p < .01$ ), mittlere Segmentdauer ( $r = .398$ ,  $p < .05$ ), Pz Amplitude mit mittlerer Segmentlänge ( $r = -.356$ ,  $p < .05$ ).

**Tab. 23:** Korrelation P300 Amplituden mit der Manumotorik Versuch 8

		Fz_seltener Ton_Amplitude	Cz_seltener Ton_Amplitude	Pz_seltener Ton_Amplitude
Frequenz	Korrelation nach Pearson	-,342*	-,478**	-,051
	Signifikanz (2-seitig)	,041	,003	,766
	N	36	36	36
NIA	Korrelation nach Pearson	,235	,369*	-,030
	Signifikanz (2-seitig)	,168	,027	,862
	N	36	36	36
Mittlere Segmentlänge	Korrelation nach Pearson	-,096	-,284	-,356*
	Signifikanz (2-seitig)	,578	,094	,033
	N	36	36	36
Mittlere Maximalgeschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	-,250	-,466**	-,263
	Signifikanz (2-seitig)	,141	,004	,122
	N	36	36	36
Mittlere Segmentdauer	Korrelation nach Pearson	,301	,398*	,001
	Signifikanz (2-seitig)	,074	,016	,995
	N	36	36	36

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 30:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) den P300 Amplituden und den Parametern der Manumotorik Versuch 8



##### 4.2.2.b. Korrelation Versuche der Manumotorik mit der Reaktionszeit

Bei der Untersuchung der Versuche der Manumotorik und der Reaktionszeit zwischen seltenem Ton und Drücken des Knopfes mittels bivariater Pearson Korrelation fand sich eine signifikante Korrelation in Versuch 8 (Kreise mit der nicht dominanten Hand).

Es wurde die Manumotorik, nach Versuchen getrennt, hinsichtlich der Parameter Frequenz, Richtungswechsel der Geschwindigkeit (NIV), Richtungswechsel der Beschleunigung (NIA), mittlere Segmentlänge, mittlere Maximalgeschwindigkeit, Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit und mittlere Segmentlänge untersucht.

Außerdem wurde die Reaktionszeit zwischen den seltenen Tönen, die bei der P300 EEG-Ableitung mittels Kopfhörer vorgespielt wurden und dem Drücken der Kontrolltaste gemessen. Es wurde jeweils die Durchschnittsreaktionszeit der einzelnen Probanden aus 142 Tastendrücken ermittelt.

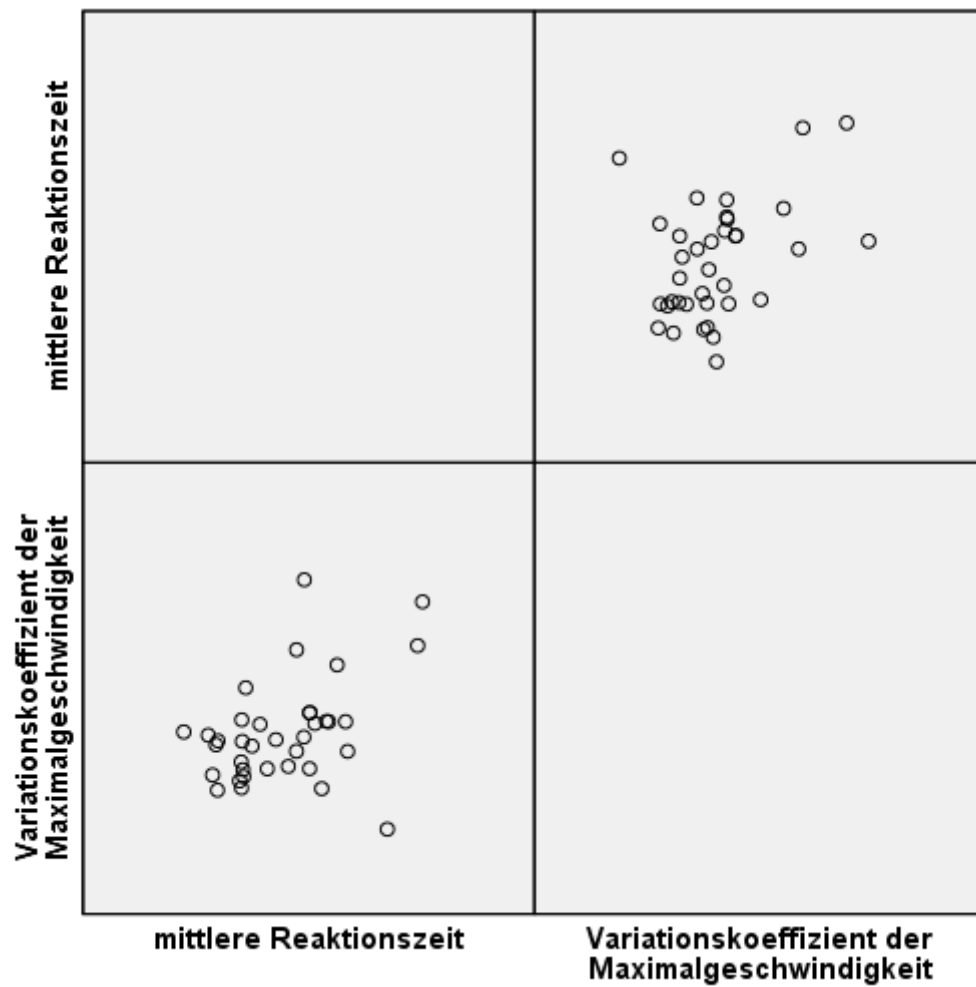
Die einzelnen Parameter der 8 Versuche der Manumotorik wurden mittels bivariater Pearson Korrelation mit den Durchschnittsreaktionszeiten der einzelnen Probanden korreliert.

Es ergab sich eine signifikante Korrelation des Variationskoeffizienten der Maximalgeschwindigkeit bei Versuch 8 ( $r = .398, p < .05$ ).

**Tab. 24:** Korrelation Manumotorik Versuch 8 mit der mittleren Reaktionszeit

		Variationskoeffizient der Maximalgeschwindigkeit
Mittlere Reaktionszeit	Korrelation nach Pearson	,398*
	Signifikanz (2-seitig)	,016
	N	36

#### 4. Ergebnisse



**Abb. 31:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) der Reaktionszeit und den Parametern der Manumotorik Versuch 8

#### 4.2.2.c. Korrelation P300 mit der Reaktionszeit

Bei der Untersuchung der ereigniskorrelierten Potentiale P300 und der Reaktionszeit zwischen seltenem Ton und Drücken des Knopfes mittels bivariater Pearson Korrelation ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Es wurden die ereigniskorrelierten Potentialen P300 nach Elektroden getrennt (Fz, Cz, Pz) hinsichtlich Latenz und Amplitude untersucht.

Außerdem wurde die Reaktionszeit zwischen den seltenen Tönen, die bei der P300 EEG-Ableitung mittels Kopfhörer vorgespielt wurden und dem Drücken der Kontrolltaste gemessen. Es wurde jeweils die Durchschnittsreaktionszeit der einzelnen Probanden aus 142 Tastendrücken ermittelt.

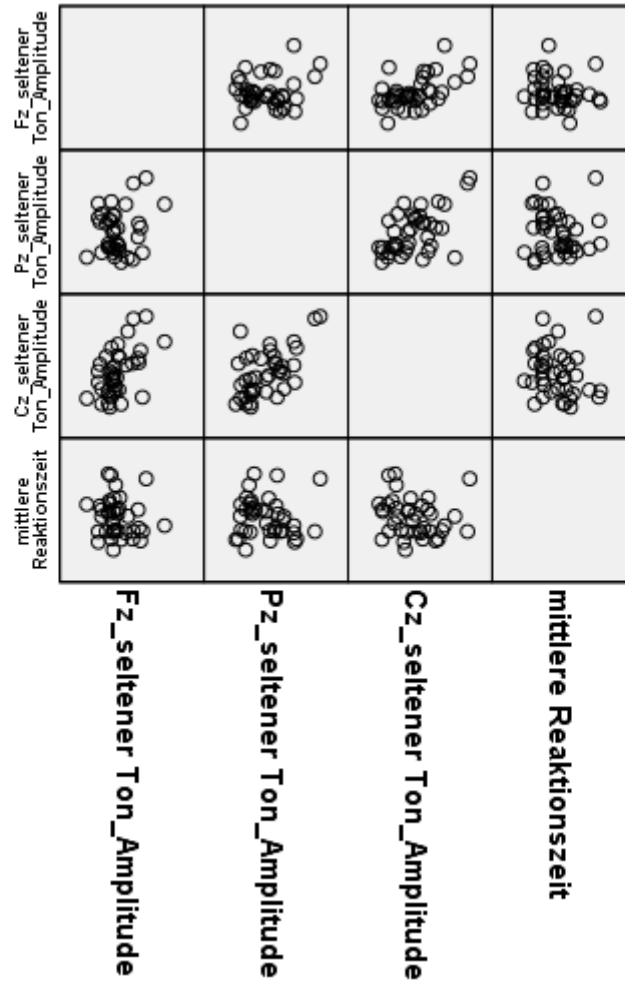
Die einzelnen Elektroden der P300 EEG-Aufzeichnung wurden jeweils mittels bivariater Pearson Korrelation mit den Durchschnittsreaktionszeiten der einzelnen Probanden korreliert.

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

**Tab. 25:** Korrelation P300 Amplituden mit der mittleren Reaktionszeit

		Fz_seltener Ton_ Amplitude	Pz_seltener Ton_ Amplitude	Cz_seltener Ton_ Amplitude
Mittlere Reaktionszeit	Korrelation nach Pearson	-,132	-,051	-,166
	Signifikanz (2-seitig)	,422	,756	,314
	N	39	39	39

#### 4. Ergebnisse

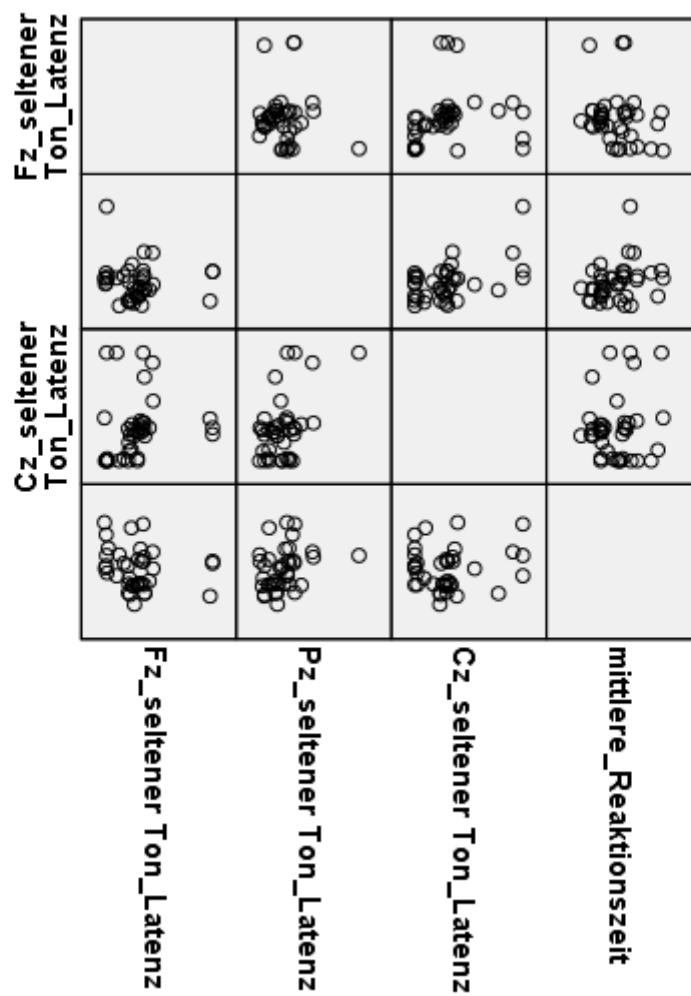


**Abb. 32:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) der Reaktionszeit und den P300 Amplituden

#### 4. Ergebnisse

**Tab. 26:** Korrelation P300 Latenzen mit der mittleren Reaktionszeit

		Fz_seltener Ton_Latenz	Pz_seltener Ton_Latenz	Cz_seltener Ton_Latenz
Mittlere Reaktionszeit	Korrelation nach Pearson	-,204	,297	,118
	Signifikanz (2-seitig)	,213	,066	,473
	N	39	39	39



**Abb. 33:** Matrixstreudiagramm (paarweise Korrelationen) der Reaktionszeit und den P300 Latenzen

## 5. Diskussion

### 5.1. Diskussion der Methoden

Es sollten die dopaminergen Mechanismen der einzelnen neurophysiologischen Parameter untersucht werden. Als Marker für die dopaminerge Modulation wählten wir den Dopamintransporter (DAT). Dieser eignet sich dafür, da er die dopaminerge Neurotransmission in der Synapse durch die Wiederaufnahme des freien Neurotransmitters in das Neuron beendet (Amara and Kuhar, 1993) und somit ein wichtiger Regulator für den Dopamingehalt im synaptischen Spalt ist (Iversen, 1971) (Giros and Caron, 1993).

Dass Dopamin an der Modulation von Motorik, Aufmerksamkeit, Orientierung und Reaktion beteiligt ist, zeigten bereits frühere Studien (Polich, 2007) (Hegerl, 1998) (Verleger, 1988).

Wie eingangs erwähnt, wurde dies jedoch meist im Zusammenhang von Krankheiten näher beleuchtet (Poceta et al., 2006) (Hansch et al., 1982) (Stanzione et al., 1991).

Daher untersuchten wir ein Kollektiv gesunder, junger Probanden, um die physiologische Rolle des Dopamins bei Feinmotorik, Gedächtnisverarbeitung und Reaktion zu zeigen.

Besonders geeignet, um den Dopamintransporter in vivo darzustellen, ist dabei der DaTScan, der vor allem in der Parkinson- und Tremordagnostik eingesetzt wird (Gerasimou et al., 2012).

Ein häufig verwendetes Radiopharmakon zur Darstellung des DAT, vor allem in der Parkinson Diagnostik, ist das Kokain Analogon (123)I-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)-tropan (kurz: [123I] beta-CIT) (Goebel et al., 2011).

Ein neuerer Ligand mit schnellerer Kinetik ist (123)I-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-nortropan (kurz: [123I] FP-CIT), ebenfalls ein Kokain Analogon, das u.a. zur Parkinsondiagnostik eingesetzt wird (Jaukovic et al., 2012) (Booij et al., 1997).

Eine Methode, um neurologische Soft Signs (NSS) bei diversen Erkrankungen zu erkennen, ist die Analyse der automatisierten Handbewegung mittels eines Digitalisierungs-Tablets (Digitizer). So kann man bei einigen Krankheiten, bei denen das Dopaminsystem involviert ist, Abweichungen in der Feinmotorik aufdecken. Mittels computergestützter Auswertung können

## 5. Diskussion

die so gewonnen Daten in Niveau- und Zeitwerte unterteilt werden, um die interindividuelle Variabilität oder Abweichungen ins Pathologische zu erkennen. Unsere Probanden waren alle Rechtshänder, um eine Homogenität und Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppe sicherzustellen.

Das ereigniskorrelierte Potential P300 wird durch kognitive Prozesse wie Aufmerksamkeit, Orientierung und Informationsverarbeitung moduliert. Es kann mittels EEG im Rahmen eines Oddball Paradigmas gemessen werden. Es werden ebenfalls dopaminerge Modulatoren angenommen.

In eben diesem Oddball Paradigma, bei dem auf einem seltenen Ton mit einem Tastendruck reagiert werden soll, kann die Reaktionszeit zwischen seltenem Ton und Tastendruck gemessen werden.

Van Dyck et al. hatten 2008 (van Dyck et al., 2008) einen ähnlichen Versuchsaufbau durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen DAT und motorischen Fähigkeiten zu untersuchen.

Gesunde ältere Männern und Frauen ( $75,4 \pm 4,9$  Jahre) erhielten eine [123I]beta-CIT SPECT Untersuchung und absolvierten eine Aufgabe zur Reaktionszeit und eine Aufgabe zur Motorik. Bei der Aufgabe zur Reaktionszeit mussten die Probanden so schnell wie möglich eine Taste mit der rechten (dominanten) Hand drücken, sobald auf einem Bildschirm ein Kreis erschien. Bei der Aufgabe zur Motorik mussten die Probanden so schnell und so oft wie möglich 10 Sekunden lang mit der rechten (dominanten) Hand einen Schalter hintereinander drücken.

Analog dazu kann man unsere Versuche zur Manumotorik betrachten, bei denen die Probanden zum einen so schnell wie möglich Kreise zeichnen mussten und zum anderen währenddessen ein Zählgerät bedienten.

Bei der Korrelation von Reaktionszeit und striataler DAT-Verfügbarkeit zeigten sich bei van Dyck signifikante Korrelationen ( $r = -.40$ ,  $p < .05$ ), d.h. bei zunehmender DAT-Verfügbarkeit nahm die Reaktionszeit ab (die Probanden reagierten schneller).

Bei der Korrelation der Aufgabe zur Motorik (schnelles Drücken des Schalters) mit der striatalen DAT-Verfügbarkeit fand van Dyck keine signifikanten Korrelationen ( $r = .04$ ,  $p = .81$ ).

## 5. Diskussion

Hermann et al. (Hermann et al., 2002) wiesen dagegen einen Zusammenhang zwischen Automatisierungsgrad der Feinmotorik und DAT-Dichte bei der Untersuchung von Morbus Wilson Patienten nach. Ein Verlust von dorsolateraler dopaminerger Innervation ging mit Einbußen in der automatisierten Handbewegung einher. Die Untersuchung zeigte beim Schreiben der Buchstabenfolge „l“, bei einem Testsatz („Die Wellen schlagen hoch“) und vor allem beim Zeichnen schneller Kreise negative Korrelationen der manumotorischen Parameter mit der DAT-Verfügbarkeit im Striatum, hauptsächlich dem Putamen. Die Parameter der Manumotorik NIV, NIA und Frequenz korrelierten beim Zeichnen von schnellen Kreisen signifikant und teilweise sehr signifikant mit der DAT-Verfügbarkeit im Putamen.

Die Autoren postulierten eine Beteiligung des nigrostriatalen Systems in der Handbewegung und zeigten, dass eine Beeinträchtigung in der Handschrift ein frühes extrapyramidales Symptom bei Patienten mit Morbus Wilson ist.

Unsere Untersuchung ähnelt im Versuchsaufbau denen von van Dyck et al. und Hermann et al. bei denen Manumotorik und präsynaptische DAT-Dichte zusammen untersucht wurden, um die dopaminerge Modulation der Feinmotorik zu beleuchten. Es wurde jedoch ein anderes Radiopharmakon gewählt und die Untersuchungen fanden an jungen, gesunden, männlichen Rechtshändern statt und nicht an älteren oder erkrankten Probanden. So lassen sich aufgrund der Homogenität der Gruppe Rückschlüsse auf die Physiologie der Feinmotorik und die dopaminerge Beteiligung bei Gesunden ziehen.

Die eingangs erwähnte Studie von Pogarell et al. 2011 gab einen Hinweis auf eine dopaminerge Beteiligung bei Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie bei der Gedächtnisverarbeitung (Pogarell et al., 2011). Es wurde jedoch nur ein kleines Probandenkollektiv von sieben depressiven Patienten mittels [123I] IBZM SPECT untersucht. Dabei wurde das Augenmerk auf den postsynaptischen Dopaminrezeptor gelegt.

Bei unserer Studie wurde nun eine größere Zahl an gesunden Probanden untersucht und es wurde der Fokus auf die präsynaptische dopaminerge Beteiligung gelegt. Mittels [123I] FP-CIT SPECT wurde der DAT im Striatum sichtbar gemacht und mittels eines Oddball Paradigmas die P300 gemessen.



## 5. Diskussion

Es stellt sich die Frage, ob nun der postsynaptische Dopaminrezeptor oder der präsynaptische DAT ein besserer Marker für das Dopaminsystem ist. Der DAT ist ein wichtiger Regulator für den Dopamingehalt im synaptischen Spalt (Iversen, 1971) (Giros and Caron, 1993), da durch die schnelle Entfernung des Dopamins die motorische Kontrolle und das Verhalten schneller an neue Stimuli angepasst werden können (Ciliax et al., 1999).

Es zeigt sich also, dass es bereits ähnliche Studien in der Vergangenheit gab, die unterschiedliche Ergebnisse lieferten. Dabei wurde sowohl das präsynaptische als auch das postsynaptische Dopaminsystem untersucht. Es ergaben sich dabei jeweils Zusammenhänge zwischen Dopaminsystem, Manumotorik, P300 und Reaktionszeit. Diese haben wir nun in einer Studie gebündelt untersucht und miteinander in Verbindung gebracht.

### 5.2. Diskussion der Ergebnisse und Bestätigung unserer Hypothesen

Die Analyse der neurophysiologischen Parameter zeigte Zusammenhänge untereinander sowie Zusammenhänge mit der DAT-Verfügbarkeit.

Zuerst wurde mittels bivariater Pearson Korrelation der Zusammenhang zwischen DAT-Verfügbarkeit und der Manumotorik untersucht. Dabei ergab sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Versuch 8 (Kreise zeichnen mit der nicht dominanten Hand) und Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Segment (NIV) sowie der mittleren Segmentdauer mit der DAT-Verfügbarkeit im linken Putamen. Mit steigender DAT-Dichte nahmen die NIV und die mittlere Segmentdauer ab. Die Bewegung wurde also automatisierter und schneller. Zu erwarten wäre aufgrund der Hemisphärenkreuzung (Hayashi et al., 2008) bei Bewegungen der nicht-dominanten linken Hand eine Korrelation mit dem rechten Putamen. Bei der multiplen Regressionsanalyse mit der NIV als abhängige und der DAT-Verfügbarkeit als Prädiktorvariable zeigte sich die Variablen DAT-Verfügbarkeit als signifikante Prädiktoren für die NIV ( $R^2 = 31,3\%$ ). Die Dopamintransporterdichte im rechten Putamen stand positiv ( $\beta = 3.87$ ,  $p = 0.20$ ) und im linken Putamen negativ ( $\beta = -4.06$ ,  $p = 0.07$ ) mit der NIV in Beziehung. Die Analyse sagt damit aus, dass eine Zunahme der DAT-Verfügbarkeit im rechten Putamen mit einer Zunahme der NIV im Zusammenhang steht - also einer Abnahme der Automatisierung der Manumotorik. Daneben zeigt sich, dass eine Zunahme der DAT-Verfügbarkeit im linken Putamen mit einer Abnahme der NIV im Zusammenhang steht - also einer Zunahme der Automatisierung der Manumotorik.

Das Streudiagramm der unstandardisierten Prädiktoren zeigt einen positiven Zusammenhang der DAT-Verfügbarkeit mit der NIV an, d.h. eine Zunahme der DAT-Verfügbarkeit würde eine Zunahme der NIV und damit eine Abnahme der Automatisierung bedeuten. Diese Ergebnisse stehen zueinander im Widerspruch und sind somit als eher nicht brauchbar zu sehen.

Außerdem zeigte sich die Dopamintransporterdichte als signifikanter Prädiktor für die mittlere Strokedauer ( $R^2 = 26,4\%$ ), wobei die Dopamintransporterdichte im linken Putamen negativ ( $\beta = -577.80$ ,  $p = 0.08$ ) mit der mittleren Strokedauer in Beziehung stand. Dies bedeutet, dass eine

## 5. Diskussion

Zunahme der DAT Verfügbarkeit mit einer Abnahme der Segmentdauer einhergeht, also mit einer Beschleunigung. Dieser Zusammenhang wäre am ehesten mit dem rechten Putamen zu erwarten gewesen, da die Versuche mit der linken Hand ausgeführt wurden (Hayashi et al., 2008).

Eine Studie von Gerasimou et al. (Gerasimou et al., 2012) zeigte einen möglichen Zusammenhang zwischen essentiellen Tremor, bzw. Parkinsonkrankheit und dem Dopaminsystem. Insgesamt 89 Probanden, die entweder gesund waren, einen essentiellen Tremor hatten oder von einem unilateralen Parkinsonismus betroffen waren, erhielten ein DAT-SPECT mit [123I] FP-CIT.

Dabei fand sich eine reduzierte DAT-Verfügbarkeit im Putamen bei allen Parkinson Patienten. Die semiquantitative Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Gesunden und Tremorpatienten. Ebenfalls eine reduzierte Tracer-Aufnahme zeigte sich im linken Putamen bei Patienten mit rechtem Hemiparkinsonismus. Patienten mit linkem Hemiparkinsonismus zeigten eine reduzierte Radioligandenaufnahme im rechten Putamen, verglichen mit Gesunden und Tremorpatienten.

Dies zeigt, dass der DAT direkt mit der Motorik in Zusammenhang steht. Mit zunehmendem Verlust an DAT-Verfügbarkeit nahm die Krankheitssymptomatik zu (Gerasimou et al., 2012). Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen, bei denen der DAT im linken Putamen positiv mit der NIV, einem Parameter für die Automatisierung steht; mit sinkender DAT Verfügbarkeit nahm die Automatisierung ab, sprich die Motorik verschlechterte sich. Jedoch wäre eine Korrelation mit dem rechten Putamen zu erwarten gewesen, da die Versuche mit der linken Hand ausgeführt wurden, so wie es in der Studie von Gerasimou et al. beschrieben ist (Gerasimou et al., 2012). Dies steht also im Widerspruch zur Literatur.

So ergeben sich auch widersprüchliche Ergebnisse aus der weiteren multiplen Regression mit der NIV als abhängige und dem DAT als Prädiktor Variable. In unserem Versuch nahm bei der weiteren Analyse die DAT-Verfügbarkeit im rechten Putamen zu und gleichzeitig die Automatisierung (gemessen an der NIV) nahm ab. Verglichen mit der Studie von Gerasimou et al. (Gerasimou et al., 2012) wäre eine negative Korrelation zwischen DAT und NIV zu erwarten gewesen, sprich mit einer Zunahme der NIV (Verschlechterung der Automatisierung) wäre eine

## 5. Diskussion

Abnahme des DAT zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse der weiteren Analyse unserer Studie stehen also nicht im Einklang mit der Literatur.

Im Einklang steht bei der weiteren Analyse der Segmentdauer zwar die negative Korrelation mit dem DAT – also, dass eine Zunahme der Segmentdauer, d.h. Verlangsamung mit einer Abnahme der DAT einhergeht. Jedoch korreliert abermals das linke Putamen mit der linken Hand. Zu erwarten wäre, wie in der Literatur beschrieben (Gerasimou et al., 2012), eine Korrelation von rechter Hemisphäre mit der linken Hand.

Des Weiteren zeigt das Streudiagramm eine Zunahme der NIV mit steigender DAT-Dichte, also eine Abnahme der automatisierten Handbewegung im Sinne einer Verschlechterung der Motorik. Auch dies steht im Widerspruch zu den andere Ergebnissen und der Literatur (Gerasimou et al., 2012).

Unsere Ergebnisse sind daher nur schwer interpretierbar. Am ehesten wird es sich um Zufallsbefunde handeln, da sie sich nicht in Einklang mit der Literatur bringen lassen.

Das ein Zusammenhang zwischen DAT-Verfügbarkeit und motorischen Symptomen besteht ist sehr wahrscheinlich (Pirker, 2003). Jedoch konnten wir diesen bei unserem Kollektiv gesunder Männer mithilfe des [123I] FP-CIT SPECT nicht nachweisen. Eventuell liegt es auch daran, dass die Veränderungen im Dopaminsystem bei Gesunden nicht ausgeprägt genug sind, um sie, wie bei Parkinsonpatienten, messen zu können (Pirker, 2003). So konnten wir die **1. Hypothese** „Es besteht ein Zusammenhang zwischen DAT Dichte im Striatum und der automatisierten Handbewegung“ mit unserer Studie nicht direkt bestätigen.

Die **Fragestellung** „Ist die präsynaptische Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin bei der physiologischen automatisierten Handbewegung gesunder junger Männer mittels [123I] FP-CIT in vivo nachweisbar?“ muss somit durch unserer Studie am ehesten verneint werden.

Die Korrelation der DAT-Verfügbarkeit im Striatum mit der P300 in den Elektroden Fz, Cz und Pz brachte keinen signifikanten Zusammenhang. Auch die anschließend durchgeführte multiple Regression mit P300 Amplituden und Latenzen als abhängige Variablen und DAT Verfügbarkeit als Prädiktor Variablen brachte keine signifikanten Ergebnisse.

## 5. Diskussion

Dies steht im Einklang mit der Studie von Chen et al. (Chen et al., 2014), bei der bei 36 unmedizierten schizophrenen Patienten und 138 gesunden Kontrollen der Unterschied zwischen P300 Amplituden und Latenzen gesucht wurde und zusätzlich – als zweite Fragestellung- ob die P300 Ergebnisse mit dem DAT in Verbindung standen. Die P300 wurde mittels eines zwei-Ton auditorischen Odball Paradigmas ermittelt und die Probanden erhielten eine [99mTc]-TRODAT-1 SPECT Untersuchung, um den DAT zu messen. Dabei blieb eine Korrelation zwischen P300 Parametern und striataler DAT Verfügbarkeit aus. Die Autoren gingen davon aus, dass die DAT Verfügbarkeit die P300 Latenzen und Amplituden nicht beeinflusst.

Dies zeigen auch unsere Ergebnisse; wir verwendeten zwar ein anderes Radiopharmakon, jedoch konnte auch mittels [123I] FP-CIT SPECT keine signifikante Korrelation gezeigt werden.

Es ist davon auszugehen, dass die P300 zwar dopaminerg moduliert wird, wie mehrere Studien gezeigt haben (Poceta et al., 2006) (Hansch et al., 1982) (Stanzione et al., 1991) (Hansenne et al., 1995) (Wang et al., 2000) (Takeshita and Ogura, 1994), dass dies jedoch nicht direkt mit dem DAT korreliert werden kann.

Vielversprechendere Ergebnisse bezüglich dopaminerger Modulation bracht die Studie von Pogarell et al. (Pogarell et al., 2011), bei der die D2/D3 Rezeptor Verfügbarkeit im [123I] IBZM SPECT bei sieben depressiven Patienten positiv mit den P300 Amplituden und negativ mit den P300 Latenzen korrelierte. Dies deutet ebenfalls auf eine dopaminerge Modulation der P300 hin, die jedoch eher postsynaptisch gemessen werden kann. Eine präsynaptische Korrelation zwischen P300 Latenzen und Amplituden scheint bisher nicht zu existieren.

Jedoch scheint der DAT an der Modulation der P300 beteiligt zu sein. Eine Studie von Han et al. (Han et al., 2015) zeigte eine Verkürzung der P300 Latenz nach der oralen Gabe von Methylphenidat (MPH). Ein Einfluss durch MPH auf die Amplitude konnte nicht festgestellt werden, was bereits in anderen Studien beschrieben wurde (Cooper et al., 2005) (Coons et al., 1981). Da MPH die Dopaminaktivität in der Synapse signifikant steigern kann, indem der DAT blockiert wird (Volkow et al., 2001), scheint der DAT einen Einfluss auf die P300 zu haben. Jedoch konnte dieser Einfluss weder durch unsere Messung mittels [123I] FP-CIT SPECT noch durch die Messung mit [99mTc]-TRODAT-1 SPECT (Chen et al., 2014) nachgewiesen werden. Eine dopaminerge Modulation der P300 liegt jedoch nahe (s.o.).

## 5. Diskussion

Ein Zusammenhang zwischen DAT und P300 liegt zwar nahe, jedoch konnten wir die **2. Hypothese** „Es besteht ein Zusammenhang zwischen DAT Dichte im Striatum und der P300.“ durch unsere Studie nicht direkt bestätigen.

Die **Fragestellung** „Ist die präsynaptische Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin bei den physiologischen Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie der Gedächtnisverarbeitung, gemessen mit der P300, gesunder junger Männer mittels [123I] FP-CIT in vivo nachweisbar?“ kann in unserer Studie somit nicht sicher beantwortet werden.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der Reaktionszeit mit der DAT-Dichte zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen rechten Caudatum ( $r = .359$ ,  $p < .05$ ) und linkem Caudatum ( $r = .321$ ,  $p < .05$ ) und der Reaktionszeit. Das heißt mit steigender DAT-Verfügbarkeit nimmt auch die Reaktionszeit zu.

In der Studie von van Dyck et al. (van Dyck et al., 2008) korrelierte die Reaktionszeit negativ mit der DAT-Bindung von [123I]beta-CIT, d.h. mit zunehmender DAT-Verfügbarkeit reagierten die Probanden schneller.

Die Zunahme der Reaktionszeit mit erhöhter Dopamintransporter Verfügbarkeit in unserer Studie steht im Widerspruch zu der Studie von van Dyck et al., bei der eine negative Korrelation zwischen DAT- Verfügbarkeit und Reaktionszeit gezeigt wurde. Jedoch haben andere Studien gezeigt, dass eine abnehmende Dopaminverfügbarkeit durch den Verlust dopaminerger Neurone zu einer Verlängerung der Reaktionszeit führt (Spirduso et al., 1985). So könnten unsere Ergebnisse dadurch erklärt werden, dass mehr DAT einen erhöhten Rückstrom von Dopamin in die Präsynapse bewirken und so einen Dopaminabfall im synaptischen Spalt.

Dieser dopaminerge Mangel würde dann die verlängerte Reaktionszeit erklären. Die **3. Hypothese**, „Es besteht ein Zusammenhang zwischen DAT Dichte im Striatum und der Reaktionszeit.“, kann so als bestätigt gesehen werden, da unsere Studie signifikante Ergebnisse hervorbrachte, die physiologischerweise erklärt werden können.

Die **Fragestellung** „Ist die präsynaptische Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin bei der physiologischen Reaktionszeit, gesunder junger Männer mittels [123I] FP-CIT in vivo nachweisbar?“ kann somit bejaht werden.

## 5. Diskussion

Als nächsten Schritt korrelierten wir die einzelnen neurophysiologischen Parameter untereinander mittels bivariater Pearson Korrelation.

Eine signifikante Korrelation zwischen P300 und Reaktionszeit ergab sich nicht. Auch die Korrelation zwischen der Reaktionszeit und dem Variationskoeffizienten der Maximalgeschwindigkeit von Versuch 8 der Manumotorik ist als eher zufällig anzusehen.

In der existierenden Literatur wurden Manumotorik und P300 bisher noch nicht zusammen untersucht, jedoch der Zusammenhang zwischen Motorik und Kognition diskutiert (Georgopoulos, 2000).

Es ergaben sich mehrere signifikante Korrelation zwischen den Parametern der Manumotorik und der P300 in unseren Untersuchungen.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der manumotorischen Untersuchungen der gesunden Probanden unserer Studie, fiel eine negative Korrelation mit der P300 Amplitude (überwiegend Cz) auf: bei der Segmentlänge, die ein Kennwert für Mikro- bzw. Makrographie ist, zeigte sich keine Veränderung. Die Beschleunigung und Geschwindigkeit reflektieren die Basisdynamik der Handbewegung. So nahm die Frequenz beim Zeichnen schneller Kreise mit der dominanten und der nicht dominanten Hand mit sinkender P300 Amplitude (Cz) zu, ebenso die Maximalgeschwindigkeit. Die Segmentdauer dient als Maß für die Bradykinese. Die Dauer nahm mit sinkender Amplitude ab; mit Erniedrigung der P300 Amplitude (Cz) wurden die Probanden somit schneller beim Zeichnen.

Die Parameter NIV und NIA (Number of Inversions of Velocity per Segment, Number of Inversions of Acceleration per Segment) stellen die Automatisierung da. Sie haben den theoretischen idealen Wert 1. Höhere Werte werden mit einem Wechsel von automatisierter zu kontrollierter Bewegungsgeneration in Verbindung gebracht. NIV und NIA werden auch in der Analyse von Parkinsonismus benutzt, um die dopaminergen Effekte von Medikamenten auf die Handschrift von Parkinsonpatienten zu untersuchen (Eichhorn et al., 1996). So wurde NIA beim Zeichnen schneller Kreise mit sinkender P300 Amplitude (Cz) kleiner. Beim Schreiben der Buchstabenfolge in unterschiedlicher Größe nahmen NIA und NIV ebenfalls mit sinkender Amplitude ab. Dies bedeutet eine Zunahme der Automatisierung bei sinkender P300 Amplitude.

## 5. Diskussion

Auch korrelierte die P300 Latenz mit einigen Parametern der Manumotorik; negativ mit dem Variationskoeffizienten der Maximalgeschwindigkeit beim Zeichnen von Kreisen mit der dominanten Hand, beim Schreiben des Satzes negativ mit Frequenz und positiv mit NIV und NIA, beim Schreiben von großen Buchstaben positiv mit der Frequenz und dem Variationskoeffizienten der Maximalgeschwindigkeit.

Das heißt, dass bei einer kleineren Latenz beim Zeichnen von Kreisen die Variation der Maximalgeschwindigkeit zunimmt und bei einer größeren Latenz beim Schreiben eines Satzes die Automatisierung abnimmt und beim Schreiben von großen Buchstaben mit größerer Latenz die Probanden schneller werden und die Maximalgeschwindigkeit mehr variiert. Diese Ergebnisse sind relativ uneinheitlich.

In der Literatur sind bei einigen psychiatrischen Krankheiten Veränderungen der P300 Amplitude beschrieben: die P300 Amplitude ist bei schizophrenen und depressiven Patienten kleiner (Strik et al., 1993) (Juckel et al., 1996) (Wagner et al., 1997), ebenso bei der Alzheimer Krankheit (Pfefferbaum et al., 1990) (Polich et al., 1990), bei der Parkinson Krankheit (Raudino et al., 1997) und bei Alkohol Abhängigkeit (Hesselbrock et al., 1993) (Polich et al., 1994) (Cohen et al., 1995).

Die Zwangsstörung scheint eine der wenigen psychiatrischen Erkrankungen zu sein, die mit erhöhten P300 Amplituden und kürzeren Latenzen einhergeht. Bei den meisten anderen psychiatrischen Patienten finden sich verkleinerte P300 Amplituden (s.o.) und längere Latenzen (Mavrogiorgou et al., 2002). Es existieren jedoch auch Studien, bei denen bei Patienten mit einer Zwangsstörung die Amplituden verkleinert sind (Kim et al., 2003).

Bei einigen psychiatrischen und neurologischen Krankheiten zeigen sich Veränderungen der ereigniskorrelierten Potentiale. Gleichzeitig treten neurologische Softsigns (NSS) auf.

Studien von Mergel zeigten, dass Patienten mit Zwangsstörungen Störungen der Manumotorik haben, die in erster Linie als Verlangsamung der Feinmotorik der dominanten Hand (Zeichnen von Kreisen) und durch eine initial geringere Geschwindigkeitsvariabilität auffallen (Mergel, 2003).



## 5. Diskussion

Bei Patienten mit Chorea Huntington ist auch die Handschrift hinsichtlich Geschwindigkeit und Variabilität verändert (Phillips et al., 1995), so auch bei Morbus Wilson (Hermann et al., 2003) und Morbus Parkinson (Gangadhar et al., 2008).

Es besteht außerdem eine Beziehung zwischen NSS und Negativsymptomen bei einer Schizophrenie (Manschreck et al., 1990).

So scheint es durchaus einen Zusammenhang zwischen P300 und Manumotorik zu geben, wie anhand der oben genannten Krankheitsbilder zu sehen ist.

Wie es bei unserem Kollektiv gesunder junger Männer, die keinerlei psychiatrische oder neurologische Auffälligkeiten aufweisen, zu den oben beschriebenen Korrelationen zwischen P300 und Manumotorik kommt, ist der gegenwärtigen Literatur nicht zu entnehmen. Der Zusammenhang, dass bei verkleinerten Amplituden eine höhere Automatisierung der Handbewegung eintritt bzw. dass bei einer Vergrößerung der Amplituden die Automatisierung abnimmt, steht nicht im Einklang mit den bisherigen Forschungsergebnissen. Dass jedoch ein Zusammenhang besteht, hat die Forschung an Kranken gezeigt. So bestätigt sich die **4. Hypothese**, „Es besteht ein Zusammenhang zwischen der P300, der automatisierten Handbewegung und der Reaktionszeit“.

Die **Fragestellung** „Ist eine physiologische Verbindung zwischen automatisierter Handbewegung, Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie der Gedächtnisverarbeitung, gemessen mit der P300, und der Reaktionszeit bei gesunden jungen Männern in vivo nachweisbar?“ kann somit durch unsere Studie bejaht werden.

Die Frage ist nun, worin dieser Zusammenhang besteht. Eine mögliche Verknüpfung, auf der diese Arbeit aufbaut, ist tatsächlich die dopaminerge Modulation. Es scheint wahrscheinlich, dass sowohl die P300 als auch die automatisierte Handbewegung durch das Dopaminsystem beeinflusst wird. Diese gemeinsame dopaminerge Modulation könnte den Zusammenhang zwischen den neurophysiologischen Parametern erklären.

Die **5. Hypothese** „Die automatisierte Handbewegung, die P300 und die Reaktionszeit werden dopaminerg moduliert und stehen so miteinander in Verbindung.“ kann durch die Ergebnisse unserer Studie somit angenommen werden.

## 5. Diskussion

Die **Fragestellung**: „Gibt es eine physiologische Verbindung zwischen automatisierter Handbewegung, Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie der Gedächtnisverarbeitung, gemessen mit der P300, und der Reaktionszeit bei gesunden jungen Männern in vivo durch eine dopaminerge Modulation?“ kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit bejaht werden.

### 5.3. Limitationen

Limitierend an der Studie ist, dass ein recht homogenes Kollektiv an gesunden, jungen männlichen Rechtshändern untersucht wurde. Dies lässt keinerlei Rückschlüsse darauf zu, wie sich die Untersuchung, bei Linkshändern, weiblichen Probanden, kranken Patienten oder älteren Menschen verhalten würde.

Mit der Messung mittels [123I] FP-CIT SPECT wurde nur das präsynaptische Dopaminsystem untersucht. Untersuchungen an der Postsynapse, wie sie Pogarell et al 2011 (Pogarell et al., 2011) durchgeführt haben, lassen sich mittels [123I] FP-CIT nicht durchführen. Dies limitiert die Untersuchung des Dopaminsystems. Interessant wäre neben den prä- auch noch die postsynaptischen Aspekte des Dopaminsystems näher zu beleuchten.

Es stellt sich außerdem die Frage, ob sich der DAT als dopaminerger „Marker“ für den Dopamingehalt im synaptischen Spalt hinreichend eignet.

Die drei genannten Methoden (Manumotorik, P300 und Reaktionszeit) eignen sich um die neurophysiologischen Parameter Feinmotorik, Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktion und Reaktionszeit in vivo, nicht invasiv, einfach und kostengünstig zu untersuchen und Zusammenhänge zu ermitteln. Ein Nachteil ist, dass die Untersuchung der Manumotorik nicht gleichzeitig mit dem auditorischen Oddball Paradigma durchgeführt werden kann. Die Daten können nicht simultan gemessen werden, was die Untersuchung der direkten Beeinflussung der Parameter untereinander einschränkt.

Die untersuchten Parameter Manumotorik und P300 sind nur Teilaspekte von Feinmotorik, Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen, sowie Gedächtnisverarbeitung, die nur einen kleinen Teil der zu untersuchenden komplexen Systeme widerspiegeln.

Zuletzt sei gesagt, dass es nur wenige vergleichbare Daten in der Literatur gibt, da sich die meisten Untersuchungen auf Kranke beziehen und es zu den physiologischen Prozessen nur wenige Studien gibt.

### 5.4. Ausblicke auf zukünftige Untersuchungen

In unserem Versuchsaufbau konnten wir einen direkten Zusammenhang zwischen dem DAT und den neurophysiologischen Parametern nicht nachweisen. Das dopaminerge System scheint zwar an der Modulation der neurophysiologischen Parameter beteiligt zu sein, jedoch konnte wir dies mittels [123I] FP-CIT SPECT nicht nachweisen.

Eventuell scheint dafür das postsynaptische besser geeignet als das präsynaptische Dopaminsystem (Pogarell et al., 2011), wofür weitere Untersuchungen notwendig wären.

Es war jedoch eine Korrelation zwischen den neurophysiologischen Parametern untereinander nachweisbar. Eine direkte Erklärung für den Zusammenhang unserer Ergebnisse fand sich in unseren Versuchen nicht, jedoch scheint eine Verbindung zu bestehen.

Eventuell könnte dieser mit einem veränderten Versuchsaufbau besser beleuchtet werden, bei dem Manumotorik und P300 zeitgleich gemessen werden.

## 6. Zusammenfassung

### 6.1. Einleitung

Der Neurotransmitter Dopamin spielt eine zentrale Rolle im Ablauf vieler physiologischer Prozesse im menschlichen Körper.

Neurophysiologische Parameter wie ereigniskorrelierte Potentiale, automatisierte Handbewegung und Reaktionszeit werden unter anderem durch zentrale Neurotransmittersysteme beeinflusst.

Es gilt als evident, dass dopaminerge Neurone maßgeblich für die Steuerung der Motorik verantwortlich sind. Studien haben gezeigt, dass kognitive Prozesse, wie Aufmerksamkeit, Orientierung und Informationsverarbeitung, durch die das ereigniskorrelierte Potential P300 beeinflusst wird, dopaminerg moduliert werden. Auch die Reaktionszeit verlängert sich mit abnehmender Verfügbarkeit an dopaminergen Neuronen.

### 6.2. Hypothesen und Fragestellung

Das Ziel der Studie war, die dopaminergen Mechanismen kortikaler Informationsverarbeitung, gemessen durch das P300 Potential, sowie kinematische Parameter der automatisierten Handbewegung und der Reaktionszeit nachzuweisen.

Unsere **Hypothesen** waren, dass bei Gesunden (gemessen an einem Kollektiv gesunder, junger Männer) die Feinmotorik (gemessen mit der automatisierten Handbewegung an einem Digitizer), die Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktionen sowie die Gedächtnisverarbeitung (gemessen mit der P300 im Rahmen eines auditorischen Odball Paradigmas) und die Reaktionszeit (gemessen als Tastendruck im Rahmen des auditorischen Odball Paradigmas) physiologischerweise durch den Neurotransmitter Dopamin (gemessen an der DAT Dichte im Striatum mittels [123I] FP-CIT SPECT) moduliert werden.

Außerdem wurde postuliert, dass die einzelnen neurophysiologischen Parameter über die dopaminerge Modulation physiologischerweise miteinander in Verbindung stehen.

## 6. Zusammenfassung

Als **Fragestellung** ergab sich daraus, ob diese dopaminerge Modulation der neurophysiologischen Parameter (Manumotorik, P300, Reaktionszeit) durch die Darstellung der DAT-Dichte im Striatum mittels [<sup>123</sup>I] FP-CIT SPECT bei gesunden, jungen Männern in vivo nachweisbar ist und ob diese über die gemeinsame dopaminerge Modulation miteinander in Verbindung stehen.

### 6.3. Methoden

Dafür erhielten 39 gesunde, männliche Rechtshänder (mittleres Alter  $23,71 \pm 3,30$  Jahre) eine [<sup>123</sup>I] FP-CIT SPECT Untersuchung zur semiquantitativen Darstellung der präsynaptischen Dopamintransporter (DAT) im Striatum. Außerdem folgte eine EEG Ableitung (Neuroscan Synamps) mit einem auditorischen Oddball-Paradigma mit 80% gleichen (non target) und 20% abweichenden (target) Tönen (400 Sinustöne mit 500 Hz, 100 mit 1000 Hz). Die P300 Amplituden und Latenzen wurden semiautomatisch durch die Software Brain Vision Analyser (Brain Products, München) innerhalb eines Zeitfensters von 250 bis zu 500 ms nach dem Target-Ton an den Elektroden Fz (frontal), Cz (zentral) und Pz (parietal) ermittelt. Die Reaktionszeit, die die Probanden benötigten um einen Knopf zu drücken, nachdem sie den seltenen Target-Ton erkannten, wurde ebenfalls gemessen. Automatisierte Handbewegungen wurden auf einem digitalen Grafiktablett ausgeführt und durch die Software CS Win analysiert (3 Analysen von schnellem Zeichnen von Kreisen, 5 Analysen der Handschrift). DAT-Verfügbarkeit, P300 Parameter (Amplitude und Latenz), Reaktionszeit und kinematische Variablen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Pearson's Korrelationen, multiple Regressionen) verglichen.

### 6.4. Ergebnisse

Es zeigten sich statistisch signifikante positive Korrelationen zwischen der Reaktionszeit und der striatalen Dopamintransporterdichte sowie eine negative Korrelation zwischen der P300 Amplitude (Cz) und kinematischen Parametern im schnellen Zeichnen von Kreisen mit der dominanten Hand.

## 6. Zusammenfassung

Eine präsynaptische Beteiligung dopaminerger Neurone an der Feinmotorik konnten wir durch semiquantitative Darstellung der präsynaptischen Dopamintransporter in unseren Experimenten nicht nachweisen, bzw. die Ergebnisse waren widersprüchlich. Ebenso lieferte die Korrelation der P300 Latenzen und Amplituden mit den Dopamintransportern keine signifikanten Ergebnisse.

### 6.5. Diskussion

Betrachtet man die **Methoden** dieser Studie, zeigt sich, dass es bereits ähnliche Veröffentlichungen in der Vergangenheit gab, bei denen sowohl das präsynaptische als auch das postsynaptische Dopaminsystem untersucht wurden. Diese Studien lieferten unterschiedliche Ergebnisse. Es ergaben sich dabei jeweils Zusammenhänge zwischen Dopaminsystem, Manumotorik, P300 und Reaktionszeit. Diese haben wir nun in einer Studie gebündelt untersucht und miteinander in Verbindung gebracht.

Bei den **Ergebnissen** ergab sich, dass die Zunahme der Reaktionszeit mit erhöhter DAT-Verfügbarkeit im Widerspruch zu einer Studie steht, bei der eine negative Korrelation zwischen DAT-Verfügbarkeit und Reaktionszeit gezeigt wurde. Auch haben andere Studien gezeigt, dass eine abnehmende Verfügbarkeit von Dopamin durch den Verlust dopaminerger Neurone zu einer Verlängerung der Reaktionszeit führt. Jedoch könnten unsere Ergebnisse dadurch erklärt werden, dass mehr DAT einen erhöhten Rückstrom von Dopamin in die Präsynapse bewirken und so einen Abfall von Dopamin im synaptischen Spalt. Dieser dopaminerge Mangel würde dann die verlängerte Reaktionszeit erklären.

Die negative Korrelation zwischen P300 und Manumotorik war mit der vorhandenen Literatur nur teilweise in Einklang zu bringen. Mit zunehmender P300 Amplitude wurde die Manumotorik der Probanden langsamer und weniger automatisiert, bzw. nahm die P300 Amplitude mit schnelleren Bewegungen und gesteigertem Automatisierungsgrad ab. Es gibt zwar Krankheitsbilder, wie z.B. die Zwangsstörung, die ebenfalls mit einer erhöhten P300 Amplitude und einer verlangsamten Manumotorik einhergehen. Jedoch liegt bei den meisten Krankheiten,

## 6. Zusammenfassung

wie z.B. der Schizophrenie oder der Chorea Huntington eine erniedrigte P300 Amplitude zusammen mit einer gestörten Manumotorik vor.

Die Ergebnisse aus der bisherigen Forschung an kranken Individuen und an gesunden Probanden lassen sich also nur teilweise auf unsere Ergebnisse übertragen.

Die Studie liefert einen Hinweis auf eine mögliche Verknüpfung zwischen zentraler Informationsverarbeitung und Feinmotorik. Die in der Literatur beschriebene Korrelation zwischen diesen Parametern und dopaminergen Variablen fand sich in dieser Untersuchung jedoch nicht. So konnten lediglich die **Hypothesen** bestätigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen DAT-Dichte im Striatum und der Reaktionszeit besteht und dass ein Zusammenhang zwischen der P300, der automatisierten Handbewegung und der Reaktionszeit besteht, die aller Wahrscheinlichkeit einen gemeinsamen dopaminergen Ursprung bzw. eine dopaminerge Modulation hat. Die **Fragestellung**, ob diese dopaminerge Modulation der neurophysiologischen Parameter (Manumotorik, P300, Reaktionszeit) durch die Darstellung der DAT-Dichte im Striatum mittels [123I] FP-CIT SPECT bei gesunden, jungen Männern in vivo nachweisbar ist, konnte somit für die Reaktionszeit bejaht werden und die Fragestellung, ob diese über die gemeinsame dopaminerge Modulation miteinander in Verbindung stehen, kann mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls bejaht werden.

**Limitierend** an unserer Studie ist, dass nur das präsynaptische Dopaminsystem untersucht wurde. Untersuchungen an der Postsynapse, wie sie Pogarell et al. 2011 durchgeführt haben, lassen sich mittels [123I] FP-CIT nicht durchführen. Dies schränkt die Untersuchung des Dopaminsystems ein. Interessant wäre neben den prä- auch noch die postsynaptischen Aspekte des Dopaminsystems näher zu beleuchten.

Die Methoden, die in dieser Studie angewandt wurden, eignen sich, um die neurophysiologischen Parameter Feinmotorik, Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktion und Reaktionszeit in vivo, nicht invasiv, einfach und kostengünstig zu untersuchen und Zusammenhänge zu ermitteln. Ein Nachteil ist, dass die Untersuchung der Manumotorik nicht gleichzeitig mit dem auditorischen Oddball Paradigma durchgeführt werden kann. Die Daten können nicht simultan gemessen werden, was die Untersuchung der direkten Beeinflussung der Parameter untereinander einschränkt.



## 6. Zusammenfassung

**Ausblicke** auf zukünftige Ergebnisse sind, dass eventuell die Untersuchung durch einen veränderten Versuchsaufbau, bei dem Manumotorik und P300 zeitgleich gemessen werden, verfeinert werden könnte. Auch könnte durch andere Radioliganden das postsynaptische Dopaminsystem untersucht werden, was neue Ausblicke schaffen würde.

## 7. Literaturverzeichnis

AMARA, S. G. & KUCHAR, M. J. 1993. Neurotransmitter Transporters: Recent Progress. *Annu Rev Neurosci*, 16, 73-93.

ASHFORD, J. W., COBURN, K. L., ROSE, T. L. & BAYLEY, P. J. 2011. P300 energy loss in aging and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 26 Suppl 3, 229-38.

BLACKWOOD, D. H., WHALLEY, L. J., CHRISTIE, J. E., BLACKBURN, I. M., ST CLAIR, D. M. & MCINNES, A. 1987. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry*, 150, 154-60.

BODEA, G. O. & BLAESS, S. 2015. Establishing Diversity in the Dopaminergic System. *FEBS Lett*.

BOOIJ, J., TISSINGH, G., BOER, G. J., SPEELMAN, J. D., STOOF, J. C., JANSSEN, A. G., WOLTERS, E. C. & VAN ROYEN, E. A. 1997. [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62, 133-40.

CHANG, L. 1978. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE NS*, 25, 638-643.

CHEN, K. C., LEE, I. H., YANG, Y. K., LANDAU, S., CHANG, W. H., CHEN, P. S., LU, R. B., DAVID, A. S. & BRAMON, E. 2014. P300 waveform and dopamine transporter availability: a controlled EEG and SPECT study in medication-naïve patients with schizophrenia and a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44, 2151-2162.

CHINAGLIA, G., ALVAREZ, F. J., PROBST, A. & PALACIOS, J. M. 1992. Mesostriatal and mesolimbic dopamine uptake binding sites are reduced in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a quantitative autoradiographic study using [<sup>3</sup>H]mazindol. *Neuroscience*, 49, 317-327.

CILIAUX, B. J., DRASH, G. W., STALEY, J. K., HABER, S., MOBLEY, C. J., MILLER, G. W., MUFSON, E. J., MASH, D. C. & LEVEY, A. I. 1999. Immunocytochemical Localization of the Dopamine Transporter in Human Brain. *J Comp Neurol*, 409, 38-56.

COHEN, H. L., WANG, W., PORJESZ, B. & BEGLEITER, H. 1995. Auditory P300 in young alcoholics: regional response characteristics. *Alcohol Clin Exp Res*, 19, 469-75.

COOK, E. H., STEIN, M. A., KRASOWSKI, M. D., COX, N. J., OLKON, D. M., KIEFFER, J. E. & LEVENTHAL, B. L. 1995. Association of Attention-Deficit Disorder and the Dopamine Transporter Gene. *Am J Hum Genet*, 56, 993-998.

## 7. Literaturverzeichnis

COONS, H. W., PELOQUIN, L. J., KLORMAN, R., BAUER, L. O., RYAN, R. M., PERLMUTTER, R. A. & SALZMAN, L. F. 1981. Effect of methylphenidate on young adult's vigilance and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 51, 373-87.

COOPER, N. J., KEAGE, H., HERMENS, D., WILLIAMS, L. M., DEBROTA, D., CLARK, C. R. & GORDON, E. 2005. The dose-dependent effect of methylphenidate on performance, cognition and psychophysiology. *J Integr Neurosci*, 4, 123-44.

COSTA, A., LA FOUGERE, C., POGARELL, O., MOLLER, H. J., RIEDEL, M. & ETTINGER, U. 2013. Impulsivity is related to striatal dopamine transporter availability in healthy males. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 211, 251-256.

DOUNSKAIA, N., VAN GEMMERT, A. W., LEIS, B. C. & STELMACH, G. E. 2009. Biased wrist and finger coordination in Parkinsonian patients during performance of graphical tasks. *Neuropsychologia*, 47, 2504-14.

EICHHORN, T. E., GASSER, T., MAI, N., MARQUARDT, C., ARNOLD, G., SCHWARZ, J. & OERTEL, W. H. 1996. Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopamimetic effects. *Mov Disord*, 11, 289-97.

FOZARD, J. L., VERCYSEN, M., REYNOLDS, S. L., HANCOCK, P. A. & QUILTER, R. E. 1994. Age differences and changes in reaction time: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol*, 49, P179-89.

GANGADHAR, G., JOSEPH, D. & CHAKRAVARTHY, V. S. 2008. Understanding Parkinsonian handwriting through a computational model of basal ganglia. *Neural Comput*, 20, 2491-525.

GEORGOPOULOS, A. P. 2000. Neural aspects of cognitive motor control. *Curr Opin Neurobiol*, 10, 238-41.

GERASIMOU, G., COSTA, D. C., PAPANASTASIOU, E., BOSTANJIPOULOU, S., ARNAOUTOGLU, M., MORALIDIS, E., AGGELOPOULOU, T. & GOTZAMANI-PSARRAKOU, A. 2012. SPECT study with I-123-Ioflupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor. Is there any correlation with Parkinson's disease? *Ann Nucl Med*, 26, 337-344.

GIROS, B. & CARON, M. G. 1993. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends Pharmacol Sci*, 14, 43-49.

GOEBEL, G., SEPPI, K., DONNEMILLER, E., WARWITZ, B., WENNING, G. K., VIRGOLINI, I., POEWE, W. & SCHERFLER, C. 2011. A novel computer-assisted image analysis of [123I]beta-CIT SPECT images improves the diagnostic accuracy of parkinsonian disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38, 702-10.

HAHN, M., WILD-WALL, N. & FALKENSTEIN, M. 2011. Age-related differences in performance and stimulus processing in dual task situation. *Brain Res*, 1414, 66-76.

## 7. Literaturverzeichnis

- HALGREN, E., BAUDENA, P., CLARKE, J. M., HEIT, G., MARINKOVIC, K., DEVAUX, B., VIGNAL, J. P. & BIRABEN, A. 1995. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 94, 229-50.
- HAN, C., WANG, Y., SHI, M., MAO, W. & SUN, W. 2015. Effect of methylphenidate on mismatched visual information processing in young healthy volunteers: an event-related potential study. *Int J Clin Exp Med*, 8, 9438-45.
- HANSCH, E. C., SYNDULKO, K., COHEN, S. N., GOLDBERG, Z. I., POTVIN, A. R. & TOURTELLOTTE, W. W. 1982. Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol*, 11, 599-607.
- HANSENNE, M., PITCHOT, W., GONZALEZ MORENO, A., PAPART, P., TIMSIT-BERTHIER, M. & ANSSEAU, M. 1995. Catecholaminergic function and P300 amplitude in major depressive disorder (P300 and catecholamines). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 96, 194-6.
- HAYASHI, M. J., SAITO, D. N., ARAMAKI, Y., ASAI, T., FUJIBAYASHI, Y. & SADATO, N. 2008. Hemispheric asymmetry of frequency-dependent suppression in the ipsilateral primary motorcortex during finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Cereb. Cortex*, 18, 2932-2940.
- HEGERL, U. 1998. *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie*, Wien, New York, Springer.
- HERMANN, W., EGGERS, B., BARTHEL, H., CLARK, D., VILLMANN, T., HESSE, S., GRAHMANN, F., KUHN, H. J., SABRI, O. & WAGNER, A. 2002. Correlation between automated writing movements and striatal dopaminergic innervation in patients with Wilson's disease. *J Neurol*, 249, 1082-7.
- HERMANN, W., VILLMANN, T., GRAHMANN, F., KUHN, H. J. & WAGNER, A. 2003. Investigation of fine-motor disturbances in Wilson's disease. *Neurol Sci*, 23, 279-85.
- HESSELBROCK, V., BAUER, L., O'CONNOR, S. & GILLEN, R. 1993. Reduced P300 amplitude in relation to family history of alcoholism and antisocial personality disorder among young men at risk for alcoholism. *Alcohol Alcohol Suppl*, 2, 95-100.
- HICK, C. & HICK, A. 2006. *Intensivkurs Physiologie*, München Jena, Urban und Fischer Verlag.
- ISREAL, J. B., CHESNEY, G. L., WICKENS, C. D. & DONCHIN, E. 1980. P300 and tracking difficulty: evidence for multiple resources in dual-task performance. *Psychophysiology*, 17, 259-73.
- IVERSEN, L. L. 1971. Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission. *Br J Pharmac*, 41, 571-591.
- JAUKOVIC, L., ILIC, T. V., DOPUDJA, M. & AJDINOVIC, B. 2012. 123I-FP-CIT brain SPECT (DaTSCAN) imaging in the diagnosis of patients with movement disorders--first results. *Vojnosanit Pregl*, 69, 157-62.

## 7. Literaturverzeichnis

JOHNSON, L. A., GUPTARROY, B., LUND, D., SHAMBAN, S. & GNEGY, M. E. 2005. Regulation of amphetamine-stimulated dopamine efflux by protein kinase C beta. *J Biol Chem*, 280, 10914-9.

JUCKEL, G., MULLER-SCHUBERT, A., GAEBEL, W. & HEGERL, U. 1996. Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Res*, 65, 23-32.

KAHLIG, K. M., BINDA, F., KHOSHBOUEI, H., BLAKELY, R. D., MCMAHON, D. G., JAVITCH, J. A. & GALLI, A. 2005. Amphetamine induces dopamine efflux through a dopamine transporter channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 3495-500.

KANSAKU, K., HANAKAWA, T., WU, T. & HALLETT, M. 2004. A shared neural network for simple reaction time. *Neuroimage*, 22, 904-11.

KILTY, J. E., LORANG, D. & AMARA, S. G. 1991. Cloning and expression of a cocaine-sensitive rat dopamine transporter. *Science*, 254, 578-9.

KIM, M. S., KANG, S. S., YOUN, T., KANG, D. H., KIM, J. J. & KWON, J. S. 2003. Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 123, 109-23.

KOCH, W., RADAU, P. E., HAMANN, C. & TATSCH, K. 2005. Clinical testing of an optimized software solution for an automated, observer-independent evaluation of dopamine transporter SPECT studies. *J Nucl Med*, 46, 1109-18.

KOK, A. 2001. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38, 557-77.

KUHAR, M. J. 1998. Recent biochemical studies of the dopamine transporter--a CNS drug target. *Life Sci*, 62, 1573-5.

KUHAR, M. J., VAUGHAN, R., UHL, G., CERRUTI, C., REVAY, R., FREED, C., NIRENBURG, M. & PICKEL, V. 1998. Localization of dopamine transporter protein by microscopic histochemistry. *Adv Pharmacol*, 42, 168-70.

KUNSTLER, U., HOHDORF, K., REGENTHAL, R., SEESE, A. & GERTZ, H. J. 2000. [Diminution of hand writing area and D2-dopamine receptor blockade. Results from treatment with typical and atypical neuroleptics]. *Nervenarzt*, 71, 373-9.

LÖFFLER, G. 2008. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.

MAI, N. & MARQUARDT, C. 1992. *CS - Computergestützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben. Bedienungshandbuch (Version 4.3.)*, München, MedCom.

MALISON, R. T., MCDOUGLE, C. J., VAN DYCK, C. H., SCAHILL, L., BALDWIN, R. M., SEIBYL, J. P., PRICE, L. H., LECKMAN, J. F. & INNIS, R. B. 1995. [123I]Beta-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*, 152, 1359-1361.

## 7. Literaturverzeichnis

- MANSCHRECK, T. C., KEUTHEN, N. J., SCHNEYER, M. L., CELADA, M. T., LAUGHERY, J. & COLLINS, P. 1990. Abnormal involuntary movements and chronic schizophrenic disorders. *Biol Psychiatry*, 27, 150-8.
- MAVROGIORGOU, P., JUCKEL, G., FRODL, T., GALLINAT, J., HAUKE, W., ZAUDIG, M., DAMMANN, G., MOLLER, H. J. & HEGERL, U. 2002. P300 subcomponents in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*, 36, 399-406.
- MERGEL, R. 2003. Störungen der motorischen Handfunktion bei Patienten mit Zwangsstörung. München: Ludwig-Maximilians-Universität.
- NIZNIK, H. B., FOGEL, E. F., FASSOS, F. F. & P, S. 1991. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. *J Neurochem* 56, 192-198.
- PFEFFERBAUM, A., FORD, J. M. & KRAEMER, H. C. 1990. Clinical utility of long latency 'cognitive' event-related potentials (P3): the cons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76, 6-12; discussion 1.
- PHILLIPS, J. G., CHIU, E., BRADSHAW, J. L. & IANSEK, R. 1995. Impaired movement sequencing in patients with Huntington's disease: a kinematic analysis. *Neuropsychologia*, 33, 365-9.
- PIRKER, W. 2003. Correlation of Dopamine Transporter Imaging With Parkinsonian Motor Handicap: How Close Is It? *Movement Disorder*, 18, 43-51.
- POCETA, J. S., HOUSER, M. & POLICH, J. 2006. Event-related potentials in restless legs syndrome and Parkinson's Disease (abstract). *Sleep*, 28.
- POGARELL, O., PADBERG, F., KARCH, S., SEGMILLER, F., JUCKEL, G., MULERT, C., HEGERL, U., TATSCH, K. & KOCH, W. 2011. Dopaminergic mechanisms of target detection - P300 event related potential and striatal dopamine. *Psychiatry Res*, 194, 212-8.
- POLICH, J. 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118, 2128-48.
- POLICH, J. & CRIADO, J. 2006. Neuropsychologie and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*, 60, 172-185.
- POLICH, J., LADISH, C. & BLOOM, F. E. 1990. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 77, 179-89.
- POLICH, J., POLLOCK, V. E. & BLOOM, F. E. 1994. Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychol Bull*, 115, 55-73.
- RAUDINO, F., GARAVAGLIA, P., BERETTA, S. & PELLEGRINI, G. 1997. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 37, 409-13.

## 7. Literaturverzeichnis

- SCHWERI, M. M., SKOLNICK, P., RAFFERTY, M. F., RICE, K. C., JANOWSKY, A. J. & PAUL, S. M. 1985. [3H]Threo-(+/-)-methylphenidate binding to 3,4-dihydroxyphenylethylamine uptake sites in corpus striatum: correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters. *J Neurochem*, 45, 1062-70.
- SHEEHAN, D. V., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., AMORIM, P., JANAVS, J., WEILLER, E., HERGUETA, T., BAKER, R. & DUNBAR, G. C. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- SHIMADA, S., KITAYAMA, S., LIN, C., PATEL, A., NANTHAKUMAR, E., GREGOR, P., KUCHAR, M. & UHL, G. 1991. Cloning and expression of a cocaine-sensitive dopamine transporter complementary DNA. *Science*, 254, 576-577.
- SIEBNER, H. R., CEBALLOS-BAUMANN, A., STANDHARDT, H., AUER, C., CONRAD, B. & ALESCH, F. 1999. Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 14, 964-71.
- SINGER, H. S., HAHN, I. H. & MORAN, T. H. 1991. Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol*, 30, 558-562.
- SPIRDUSO, W. W., GILLIAM, P. E., SCHALLERT, T., UPCHURCH, M., VAUGHN, D. M. & WILCOX, R. E. 1985. Reactive capacity: a sensitive behavioral marker of movement initiation and nigrostriatal dopamine function. *Brain Res*, 335, 45-54.
- STANZIONE, P., FATTAPPOSTA, F., GIUNTI, P., D'ALESSIO, C., TAGLIATI, M., AFFRICANO, C. & AMABILE, G. 1991. P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 80, 446-53.
- STRIK, W. K., DIERKS, T. & MAURER, K. 1993. Amplitudes of auditory P300 in remitted and residual schizophrenics: correlations with clinical features. *Neuropsychobiology*, 27, 54-60.
- SUZUKI, M. & HOSHIYAMA, M. 2011. Difference in P300 response between hemi-field visual stimulation. *Neurol Sci*, 32, 603-8.
- TAKESHITA, S. & OGURA, C. 1994. Effect of the dopamine D2 antagonist sulpiride on event-related potentials and its relation to the law of initial value. *Int J Psychophysiol*, 16, 99-106.
- TIGGES, P., MERGL, R., FRODL, T., MEISENZAHN, E. M., GALLINAT, J., SCHROTER, A., RIEDEL, M., MULLER, N., MOLLER, H. J. & HEGERL, U. 2000. Digitized analysis of abnormal hand-motor performance in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 45, 133-43.
- TREPEL, M. 2008. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*, München Jena, Urban und Fischer Verlag.

## 7. Literaturverzeichnis

VAN DYCK, C. H., AVERY, R. A., MACAVOY, M. G., MAREK, K. L., QUINLAN, D. M., BALDWIN, R. M., SEIBYL, J. P., INNIS, R. B. & ARNSTEN, A. F. 2008. Striatal dopamine transporters correlate with simple reaction time in elderly subjects. *Neurobiol Aging*, 29, 1237-46.

VERLEGER, R. 1988. The true P3 is hard to see: some comments on Kok's (1986) paper on degraded stimuli. *Biol Psychol*, 27, 45-50.

VOLKOW, N. D., WANG, G. J., FOWLER, J. S., LOGAN, J., GERASIMOV, M., MAYNARD, L., DING, Y. S., GATLEY, S. J., GIFFORD, A. & FRANCESCHI, D. 2001. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 21, U1-U5.

WAGNER, P., ROSCHKE, J., FELL, J. & FRANK, C. 1997. Differential pathophysiological mechanisms of reduced P300 amplitude in schizophrenia and depression: a single trial analysis. *Schizophr Res*, 25, 221-9.

WANG, L., KUROIWA, Y., LI, M., KAMITANI, T., WANG, J., TAKAHASHI, T., SUZUKI, Y., IKEGAMI, T. & MATSUBARA, S. 2000. The correlation between P300 alterations and regional cerebral blood flow in non-demented Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 282, 133-6.

WICKENS, C., KRAMER, A., VANASSE, L. & DONCHIN, E. 1983. Performance of concurrent tasks: a psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science*, 221, 1080-2.



## 8. Abbildungsverzeichnis

**Abb.1:** aus Trepel M. Neuroanatomie Struktur und Funktion. München Jena: Urban und Fischer Verlag, 2008.: 219.

**Abb.2:** modifiziert nach Bush, G. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 278–300.

**Abb.3:** aus <http://movementdisorderscenter.org/files/2013/04/DaTscan-SPECT-Images-e1366920231945.jpg> (24. Juli 2016)

**Abb.4:** aus Mergel R. Störungen der motorischen Handfunktion bei Patienten mit Zwangsstörung. München: Ludwig-Maximilians-Universität, 2003:291.

**Abb.5:** aus Polich J, Criado J. Neuropsychologie and neuropharmacology of P3a and P3b. Int J Psychophysiol 2006;60:2120-48.

**Abb.6:** aus Polich J, Criado J. Neuropsychologie and neuropharmacology of P3a and P3b. Int J Psychophysiol 2006;60:2120-48.

**Abb.7:** aus Polich J, Criado J. Neuropsychologie and neuropharmacology of P3a and P3b. Int J Psychophysiol 2006;60:2120-48.

**Abb.8:** aus [http://img.medicalexpo.de/images\\_me/photo-m2/70717-3803851.jpg](http://img.medicalexpo.de/images_me/photo-m2/70717-3803851.jpg) (24.Juli 2016)

**Abb.9:** Scan Arbeitsunterlagen

**Abb.10:** aus Krämer G. Epilepsie von A bis Z. Stuttgart: TRIAS Verlag, 2005.: 384.

**Abb.11-33:** SPPS Grafiken

## 9. Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
DAT	Dopamintransporter
EEG	Elektroencephalographie
LMU	Ludwig- Maximilians- Universität
MPH	Methylphenidat
NSS	Neurologische Soft Signs
ROI	Region of Interest
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie

## 10. Anhang

### Fragebogen zur Schriftbildanalyse

Familienname: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht: m ☐ w ☐

Datum der Analyse: \_\_\_\_\_

Welche Schule haben Sie besucht?

	mit	ohne Abschluss
Hauptschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Realschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gymnasium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Studium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige Schule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In welchem Beruf sind Sie momentan tätig? \_\_\_\_\_

Verrichten Sie beruflich oder privat häufiger

- feinmotorische Tätigkeiten  
(z. B. Handarbeiten, Musizieren, Basteln etc.?) Ja ☐ Nein ☐

- kraftaufwendige Tätigkeiten  
(z. B. schwere Gartenarbeit, Kraftsport etc.?) Ja ☐ Nein ☐

Wie häufig schreiben Sie im Durchschnitt pro Tag?

Bitte kreisen Sie das für Sie Zutreffende auf der untenstehenden Skala ein!

X \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_

fast nie bis zu 10 Min.	10 Min. bis zu 20 Min.	20 Min. bis zu 40 Min.	40 Min. bis zu 80 Min.	mehr als 80 Min. täglich
----------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	-----------------------------

Haben Sie einmal eine Tätigkeit erlernt, die beidhändig auszuführen ist (z. B. Klavier- oder Geigenspiel, Schreibmaschinenschreiben o. ä.)? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, wie lange haben Sie diese Tätigkeit ausgeübt? \_\_\_\_\_ Jahre

Üben Sie diese Tätigkeit im Moment regelmäßig aus? Ja ☐ Nein ☐

## Fragebogen

Familienname: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht: m ☐ w ☐

Bitte kennzeichnen Sie durch Ankreuzen (+) mit welcher Hand Sie die untenstehenden Tätigkeiten durchführen. Setzen Sie zwei Kreuze (++) in das entsprechende Kästchen, wenn Sie die Tätigkeit nur mit einer Hand ausführen können, und es mit der anderen nur versuchen würden, wenn man Sie dazu auffordern würde.

Wenn Sie sich bei einer Antwort nicht im Klaren sind, kreuzen Sie beide Kästchen an. Bitte versuchen Sie alle Fragen zu beantworten und lassen Sie das Kästchen nur frei, wenn Sie mit der gefragten Tätigkeit keinerlei Erfahrung haben.

	Rechts	Links
1. Mit welcher Hand schreiben Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mit welcher Hand zeichnen Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mit welcher Hand werfen Sie (z. B. einen Ball)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mit welcher Hand halten Sie eine Schere?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Welche Hand hält die Zahnbürste beim Zähneputzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. In welcher Hand halten Sie das Messer, wenn Sie keine Gabel benutzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Welche Hand hält den Löffel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Welche Hand umfasst beim Kehren das obere Stielende des Besens?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Mit welcher Hand entzünden Sie ein Streichholz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Welche Hand hebt den Deckel beim Öffnen einer Schachtel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Herrn Prof. Dr. Peter Falkai möchte ich für die Möglichkeit danken, an der Klinik zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Oliver Pogarell, der mich zu dieser Arbeit angeregt hat und mich bei der Durchführung fortwährend unterstützt und sehr gut betreut hat.

Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. Ulrich Ettinger, der mich während meiner Arbeit fachlich beraten hat und an Herrn Dr. Roland Mergl, der mir viele meiner Fragen beantworten konnte.

Vielen Dank an Frau Dr. Anna Costa für ihre Arbeit beim Rekrutieren, Screenen und Untersuchen der Probanden.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Priv. Doz. Dr. Susanne Karch bedanken, die mich vor allem bei technischen Fragen unterstützt hat.

Danke auch an Frau Dr. Agnieszka Chrobok und Frau Dr. Karin Labek, die mich immer wieder motiviert und aufgeheitert haben.

Ein herzliches Dankeschön auch an die Mitarbeiterinnen der EEG Abteilung Frau Eva Beimler, Frau Beate Dornheim, Frau Irmgard Fischer, Frau Gabriele Löser, Frau Nicole Obermüller und vor allem Frau Irmgard Hantschk, die durch ihre herzliche Art immer für eine höchst angenehme Arbeitsatmosphäre gesorgt haben.

Natürlich auch ein herzliches Dankeschön an meine Familie und guten Freunde, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mir immer zur Seite standen.

## Eidesstattliche Versicherung

Dunkel, Gregor Tobias

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Dopaminerge Mechanismen neurophysiologischer Parameter**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.02.2018

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand